

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr DECAPEPTYL<sup>®</sup>

Injection d'acétate de triptoréline

0,1 mg/mL

Analogue de l'hormone de libération de la lutéinostimuline (LHRH)

Ferring Inc.  
200 boulevard Yorkland  
Suite 800  
North York, Ontario  
M2J 5C1

Date de préparation :

4 juillet 2012

Numéro de contrôle de la soumission : 143106

## Table des matières

<b>PARTIE I : INFORMATION DESTINÉE AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ .....</b>	<b>3</b>
INFORMATION SOMMAIRE SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE .....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	4
RÉACTIONS INDÉSIRABLES .....	8
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	12
DOSAGE ET ADMINISTRATION .....	12
SURDOSAGE .....	14
ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	14
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ .....	17
INSTRUCTIONS SPÉCIALES POUR LA MANUTENTION .....	17
PRÉPARATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE .....	17
<b>PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE .....</b>	<b>18</b>
INFORMATION PHARMACEUTIQUE .....	18
ÉTUDES CLINIQUES .....	19
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	22
TOXICOLOGIE .....	23
RÉFÉRENCES .....	26
<b>PARTIE III : INFORMATION DESTINÉE AUX CONSOMMATRICES .....</b>	<b>28</b>

Pr DECAPEPTYL®  
Injection d'acétate de triptoréline 0,1 mg/mL

## PARTIE I : INFORMATION DESTINÉE AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

### INFORMATION SOMMAIRE SUR LE PRODUIT

<b>Voie d'administration</b>	<b>Type de préparation / Teneur</b>	<b>Ingrédients non médicamenteux importants sur le plan clinique</b>
Injection sous-cutanée	Solution pour injection 0,1 mg/mL	Chlorure de sodium Acide acétique glacial Eau pour injection

### INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

L'utilisation de DECAPEPTYL® est indiquée pour :

- la régulation négative et la prévention des élévations prématurées des taux d'hormone lutéinisante (LH) chez les femmes qui se soumettent à une hyperstimulation ovarienne contrôlée par technologies de reproduction assistée (TRA).

Au cours d'études cliniques, DECAPEPTYL 0,1 mg/mL a été utilisé dans des cycles pendant lesquels on a utilisé de l'hormone folliculostimulante (FSH) humaine d'origine urinaire ou recombinante de même que des gonadotrophines humaines de femmes ménopausées (HMG) pour la stimulation.

L'administration de DECAPEPTYL doit être initiée sous la supervision d'un médecin expérimenté dans le traitement de l'infertilité.

L'utilisation de DECAPEPTYL n'est pas indiquée pendant la grossesse.

## CONTRE-INDICATIONS

L'utilisation de DECAPEPTYL est contre-indiquée dans les cas suivants :

- hypersensibilité à la substance active ou à n'importe lequel de ses excipients
- hypersensibilité à la gonadolibérine (GnRH) ou à tout autre analogue de la GnRH
- périodes de grossesse et de lactation

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Générales

Avant de commencer le traitement avec DECAPEPTYL, il est nécessaire d'éliminer la présence d'une grossesse (voir Populations spéciales - femmes enceintes)

Lorsque la triptoréline est administrée de façon concomitante avec des médicaments qui agissent sur la sécrétion des gonadotrophines par l'hypophyse, il est nécessaire de faire preuve de prudence et de superviser le statut hormonal de la patiente.

Aucune recommandation spéciale n'est faite pour les doses administrées aux sujets dont la fonction rénale ou hépatique est diminuée. Une étude clinique a indiqué que le risque d'une accumulation de triptoréline chez les patientes ayant une atteinte hépatique ou rénale importante est faible. Chez les patientes dont la fonction rénale ou hépatique est amoindrie, la triptoréline possède une demi-vie terminale moyenne de 7 à 8 heures comparativement à 3 à 5 heures chez les sujets en bonne santé. Malgré cette prolongation de l'exposition, on ne pense pas que la triptoréline soit présente dans la circulation au moment du transfert d'embryon.

Les TRA sont associées à une augmentation du risque de grossesses multiples, de pertes de grossesses, de grossesses ectopiques et de malformations congénitales. Ces risques s'appliquent également lors de l'utilisation de DECAPEPTYL 0,1 mg/1 mL comme traitement d'appoint lors de l'hyperstimulation ovarienne contrôlée. L'utilisation de DECAPEPTYL dans l'hyperstimulation ovarienne contrôlée peut augmenter le risque du syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO) et de formation de kystes ovariens.

Le recrutement folliculaire, induit par l'utilisation des analogues de la GnRH et des gonadotrophines, peut être grandement augmenté chez une minorité de patientes prédisposées, en particulier en présence de polykystose ovarienne.

Comme pour les autres analogues de la GnRH, on a rapporté des cas de syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO) avec l'utilisation de la triptoréline en combinaison avec des gonadotrophines.

La stimulation ovarienne ne doit être effectuée que sous stricte supervision médicale.

## Syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO)

Le SHO est un événement médical qui se distingue de l'augmentation non compliquée du volume des ovaires. Le SHO est un syndrome susceptible de se manifester par des degrés croissants de sévérité. Ses manifestations comprennent une forte augmentation du volume des ovaires, une élévation des taux sanguins de stéroïdes sexuels et une augmentation de la perméabilité vasculaire qui peut mener à une accumulation de liquide dans les cavités péritonéales, pleurales et, rarement, péricardiques.

Dans les cas graves de SHO, il est possible d'observer les symptômes suivants : douleur et distension abdominales, augmentation importante du volume des ovaires, augmentation de poids, dyspnée, oligurie et certains symptômes gastrointestinaux, notamment : nausée, vomissements et diarrhée. Une évaluation clinique est susceptible de révéler de l'hypovolémie, de l'hémoconcentration, des déséquilibres électrolytiques, de l'ascite, de l'hémopéritoine, des effusions pleurales, de l'hydrothorax, une détresse pulmonaire aiguë et des événements thromboemboliques.

Il est rare de constater qu'une réponse ovarienne excessive au traitement avec des gonadotrophines provoque un SHO à moins que de l'hCG soit administrée pour déclencher l'ovulation. Il est donc prudent, dans les cas de SHO, de ne plus administrer de l'hCG et de recommander à la patiente de ne pas avoir de relations sexuelles vaginales ou d'utiliser des méthodes de contraception mécaniques pendant au moins 4 jours. Le SHO peut évoluer rapidement (entre 24 heures et plusieurs jours) pour devenir un événement médical grave, les patientes doivent donc être suivies pendant au moins deux semaines après l'administration de l'hCG.

Le SHO peut être plus grave et plus prolongé si une grossesse se produit. La plupart du temps, le SHO se produit après que le traitement hormonal ait été arrêté et il atteint son intensité maximale environ sept à dix jours après le traitement. Le SHO se résorbe habituellement après le début des menstruations. Si un SHO grave se produit, on doit cesser le traitement avec les gonadotrophines s'il n'est pas déjà arrêté, hospitaliser la patiente et instaurer un traitement approprié contre le SHO, par ex. du repos, une perfusion intraveineuse de solutions d'électrolytes ou de colloïdes et de l'héparine.

L'incidence de ce syndrome est plus élevée chez les patientes atteintes de polykystose ovarienne. Le risque de SHO est possiblement plus élevé avec l'utilisation combinée d'agonistes de la GnRH avec des gonadotrophines qu'avec l'utilisation de gonadotrophines seules.

## Systeme cardiovasculaire

### Effets sur l'intervalle QT/QTc

L'utilisation des superagonistes et des antagonistes des récepteurs de la gonadolibérine a été associée à la prolongation de l'intervalle QTc chez les patients masculins qui ont reçu ces médicaments pour un traitement à long terme du cancer de la prostate. On pense que la prolongation du segment QTc est associée à une diminution des taux plasmatiques de testostérone. Les effets de la triptoréline sur la prolongation de l'intervalle QTc n'ont pas été étudiés chez des sujets féminins. On doit faire preuve de prudence lorsqu'on administre la triptoréline à des patientes possédant des facteurs de risques pour l'apparition de torsades de pointes, notamment, mais pas exclusivement celles qui sont atteintes du

syndrome congénital du QT long, de maladies cardiaques ou d'antécédents arythmiques et celles qui ont des antécédents d'hypokaliémie, d'hypocalcémie et/ou d'hypomagnésémie, de bradycardie et de désordres de l'alimentation

## **Système endocrinien et métabolisme**

### **Perte de densité minérale osseuse**

L'utilisation des agonistes de la GnRH cause probablement une réduction moyenne de la densité minérale de 1 % par mois pendant les six mois de la période de traitement. Chaque réduction de 10 % de la densité minérale osseuse est associée à un risque environ deux ou trois fois plus grand de fracture. Les données présentement disponibles suggèrent que la perte osseuse est récupérée après la fin du traitement chez la majorité des femmes.

Aucune donnée précise n'existe pour les patientes déjà atteintes d'ostéoporose ni chez celles qui possèdent des facteurs de risque pour l'ostéoporose (par ex. les femmes qui abusent de l'alcool de façon chronique, les fumeuses, les femmes qui sont traitées à long terme avec des médicaments qui réduisent la densité minérale osseuse, par ex. les anticonvulsivants ou les corticoïdes, les antécédents familiaux d'ostéoporose, la malnutrition, par ex. l'anorexie nerveuse). Comme une réduction de la densité osseuse est probablement néfaste pour ces patientes, le traitement avec la triptoréline doit être envisagé de façon individuelle et on ne doit instaurer celui-ci que si une évaluation approfondie démontre que les avantages probables priment sur les risques. On doit envisager les mesures supplémentaires permettant de neutraliser la perte de densité osseuse.

Il arrive, rarement, que le traitement avec un agoniste de la GnRH révèle la présence d'un adénome hypophysaire gonadotrope jusqu'alors inconnu. Ces patientes peuvent se présenter avec une apoplexie hypophysaire caractérisée par l'apparition de maux de tête soudains, de vomissements, de troubles visuels et d'ophtalmoplégie.

## **Psychiatrie**

On a rapporté certaines formes de changements de l'humeur, notamment de la dépression. Les patientes atteintes de dépression doivent être suivies de près pendant le traitement.

## **Systèmes rénal / hépatique / biliaire / pancréatique**

Aucune recommandation spéciale n'est faite pour les sujets dont la fonction rénale ou hépatique est diminuée. Une étude clinique a indiqué que le risque d'accumulation de triptoréline chez les sujets ayant une atteinte rénale importante est faible.

## **Sensibilité/Résistance**

Une attention spéciale doit être prise pour les femmes chez qui apparaissent des signes et des symptômes d'affections allergiques actives et chez celles qui ont des antécédents connus de prédisposition allergique. Le traitement avec DECAPEPTYL n'est pas recommandé pour les femmes qui sont atteintes d'affections allergiques importantes.

## **Fonction sexuelle/Reproduction**

### Kystes ovariens

L'apparition de kystes ovariens peut se produire pendant la phase initiale du traitement avec un agoniste de la GnRH. Ils sont habituellement asymptomatiques et non fonctionnels.

## **Populations spéciales**

### **Femmes enceintes :**

L'utilisation de DECAPEPTYL n'est pas indiquée pendant la grossesse. On doit éliminer la présence d'une grossesse avant d'initier un traitement de fécondation. Il est nécessaire d'utiliser des méthodes non hormonales de contraception pendant le traitement jusqu'à l'apparition des menstruations. Si une patiente devient enceinte pendant qu'elle reçoit de la triptoréline, le traitement doit être arrêté.

Lorsqu'on utilise la triptoréline pour un traitement de fécondation, aucune donnée clinique ne suggère une relation de cause à effet entre l'utilisation de la triptoréline et les anomalies subséquentes du développement de l'ovocyte ou du résultat de la grossesse.

Des données très fragmentaires sur l'utilisation de la triptoréline pendant la grossesse n'indiquent pas qu'il y ait une augmentation du risque de malformations congénitales. Des études menées sur les animaux ont démontré la présence de toxicité sur la reproduction. En se basant sur les effets pharmacologiques, il est impossible d'exclure la possibilité d'effets néfastes sur la grossesse et les enfants.

Des rates enceintes ont été traitées par administration sous-cutanée de triptoréline à des niveaux de dose de 0,4, 2 ou 10 µg/kg/jour pendant la période d'organogenèse. On n'a observé aucun signe de toxicité maternelle ou de tératogénicité. On a toutefois constaté une augmentation substantielle du nombre de corps lutéaux dans tous les groupes traités. Le traitement avec 2 µg/kg a causé une légère augmentation du poids placentaire moyen tandis que le traitement avec 10 µg/kg a causé une forte augmentation du poids placentaire.

Des lapines enceintes ont été traitées par administration sous-cutanée de triptoréline à des niveaux de dose de 0,5, 5 et 50 µg/kg/jour pendant la période d'organogenèse. Des pertes embryonnaires ont été observées avant l'implantation chez les lapines traitées avec la plus forte dose. Lorsqu'on a comparé le groupe recevant 50,0 µg/kg/jour au groupe témoin, on a observé dans ce groupe de traitement une plus forte incidence de résorptions et d'avortements. La survie fœtale, la croissance et le développement morphologique n'ont pas été affectés à des niveaux de dose allant jusqu'à 50,0 µg/kg/jour.

On a administré à des guenons *Cynomolgus* enceintes une (1) injection intramusculaire de 1500 µg de triptoréline par animal (environ 375 µg/kg) sous forme de préparation à libération lente à chacun des jours 10 et 40 après le coït. Le traitement n'a pas affecté la parturition et n'a eu aucun effet maternel ou embryotoxique.

### **Femmes qui allaitent :**

L'utilisation de DECAPEPTYL n'est pas indiquée pendant l'allaitement.

### **Suivi des patientes et analyses de laboratoire**

Il est nécessaire d'éliminer la présence d'une grossesse avant de commencer le traitement avec DECAPEPTYL.

## **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**

### **Vues d'ensemble des réactions indésirables au médicament**

Les réactions indésirables signalées fréquemment ( $\geq 2$  %) pendant le traitement avec DECAPEPTYL au cours des études cliniques, avant ou pendant la co-administration avec des gonadotrophines, sont énumérées au tableau suivant. Les réactions indésirables les plus fréquentes ont été les maux de tête (27 %), les saignements vaginaux/spotting (24 %), les douleurs abdominales (15 %), l'inflammation au site d'injection (12 %) et la nausée (10 %).

Des bouffées vasomotrices d'intensité légère à importante et de l'hyperhidrose peuvent se produire ; ces réactions ne nécessitent habituellement pas l'arrêt du traitement.

Au début du traitement avec DECAPEPTYL, la combinaison avec des gonadotrophines peut provoquer l'apparition du syndrome d'hyperstimulation ovarienne. Il est alors possible d'observer une augmentation du volume des ovaires, de la dyspnée et de la douleur pelvienne et/ou abdominale (voir Mises en garde et précautions). Des hémorragies génitales, notamment de la ménorragie et de la métrorragie peuvent se produire au début du traitement avec DECAPEPTYL.

L'apparition de kystes ovariens a été signalée fréquemment (1 %) pendant la phase initiale du traitement avec DECAPEPTYL.



Pendant le traitement avec la triptoréline, certaines réactions indésirables conformes au modèle des événements hypo-œstrogéniques associés au blocage de l'axe hypophysaire-ovarien se sont produites comme des troubles du sommeil, des maux de tête, des modifications de l'humeur, de la sécheresse vulvo-vaginale, de la dyspareunie et une réduction de la libido.

De la douleur mammaire, des spasmes musculaires, de l'arthralgie, une augmentation de poids, de la nausée, des douleurs abdominales, de l'inconfort abdominal, de l'asthénie et des épisodes de vision brouillée et de troubles de la vision peuvent se produire au cours du traitement avec DECAPEPTYL.

Des cas de réactions allergiques, localisées ou généralisées, ont été signalés après une injection de DECAPEPTYL.

<b>Fréquence des réactions indésirables (&gt; 2 %) signalées dans les études cliniques avec l'utilisation de DECAPEPTYL</b>			
<b>Classe par système et organe de MedDRA</b>	<b>Très fréquents (≥ 1/10)</b>	<b>Fréquents (≥ 1/100 ou &lt; 1/10)</b>	<b>Fréquence inconnue</b>
Infections et infestations		Infections des voies respiratoires supérieures, pharyngite	
Désordre du système immunitaire			Hypersensibilité
Désordres psychiatriques			Troubles du sommeil, modification de l'humeur, réduction de la libido
Désordre du système nerveux	Maux de tête	Étourdissements	
Désordres oculaires			Déficit visuel, vision brouillée
Désordres vasculaires		Bouffées vasomotrices	
Désordres respiratoires, thoraciques et médiastinaux			Dyspnée
Désordres gastrointestinaux	Douleur abdominale, nausée	Distension abdominale, vomissements	Inconfort abdominal
Désordres de la peau et des tissus sous-cutanés			Hyperhidrose, prurit, éruption cutanée, angioœdème, urticaire
Désordres musculosquelettiques et désordres du tissu conjonctif		Douleur dorsale	Spasmes musculaires, arthralgie
Affections de la grossesse, de la puerpéralité et de la		Avortement spontané	

<b>Fréquence des réactions indésirables (&gt; 2 %) signalées dans les études cliniques avec l'utilisation de DECAPEPTYL</b>			
<b>Classe par système et organe de MedDRA</b>	<b>Très fréquents (≥ 1/10)</b>	<b>Fréquents (≥ 1/100 ou &lt; 1/10)</b>	<b>Fréquence inconnue</b>
période périnatale			
Désordres des systèmes reproducteur et mammaire	Hémorragie vaginale	Douleur pelvienne, syndrome d'hyperstimulation ovarienne, dysménorrhée, kystes ovariens	Augmentation du volume des ovaires, ménorragie, métrorragie, sécheresse vulvo-vaginale, dyspareunie, douleur mammaire
Désordres généraux et affections au site d'administration	Inflammation au site d'injection	Douleur au site d'injection, réaction au site d'injection, fatigue, symptômes apparentés à ceux de la grippe	Asthénie, érythème au site d'injection
Examen physique			Augmentation de poids

### **Réactions indésirables au médicament signalées au cours des études cliniques**

*Comme les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux de réactions indésirables observées au cours de celles-ci peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique et on ne doit pas les comparer avec les taux observés lors d'études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les réactions indésirables à un médicament tirées des études cliniques sont utiles pour identifier les réactions indésirables associées au médicament et pour en faire une approximation.*

### **RI associées au traitement signalées par au moins 1 % des patientes recevant un traitement de FIV/IICS et qui ont reçu DECAPEPTYL au cours des études MFK/IVF/0399E et FE999906 CS003**

<b>Terme préféré du MedDRA</b>	<b>MFK/IVF/0399E n (%)</b>		<b>FE999906 CS003 n (%)</b>	
	<b>Apparition pendant la régulation négative N=133</b>	<b>Apparition pendant la stimulation N=113</b>	<b>Apparition pendant la régulation négative N=781</b>	<b>Apparition pendant la stimulation N=731</b>
Maux de tête	30 (27 %)	31 (27 %)	29 (4 %)	36 (5 %)
Étourdissements	5 (4 %)	6 (5 %)		
Dysménorrhée	7 (6 %)	2 (2 %)	20 (3 %)	
Hémorragie vaginale		2 (2 %)		176 (24 %)
Douleur pelvienne				43 (6 %)
Leucorrhée		2 (2 %)		
Désordres au site d'application Toutes les RI	16 (14 %)	20 (18 %)		

Terme préféré du MedDRA	MFK/IVF/0399E n (%)		FE999906 CS003 n (%)	
	Apparition pendant la régulation négative N=133	Apparition pendant la stimulation N=113	Apparition pendant la régulation négative N=781	Apparition pendant la stimulation N=731
Inflammation au site d'inj.	13 (12 %)	11 (10 %)		
Douleur au site d'inj.	5 (4 %)	8 (7 %)		
Ecchymose au site d'inj.	--	3 (3 %)		
Réaction au site d'inj.	2 (2 %)	3 (3 %)		
Douleur abdominale	10 (9 %)	17 (15 %)		
Distension abdominale				18 (2 %)
Nausée	6 (5 %)	11 (10 %)		20 (3 %)
Vomissements	3 (3 %)			
Diarrhée		2 (2 %)		
Kyste ovarien			10 (1 %)	8 (1 %)
Avortement spontané				48 (7 %)
Rétention fœtale				15 (2 %)
SHO				23 (3 %)
Douleurs aux annexes utérines				12 (2 %)
Infection des voies respiratoires supérieures	4 (4 %)	4 (4 %)		
Dyspnée	2 (2 %)			
Symptômes apparentés à ceux de la grippe		3 (3 %)		
Pharyngite		3 (3 %)		
Rhinite		2 (2 %)		
Fatigue	3 (3 %)	4 (4 %)		
Bouffées vasomotrices	2 (2 %)			
Malaise		2 (2 %)		
Douleur dorsale	3 (3 %)	3 (3 %)		
Rougeurs du visage	4 (4 %)			
Douleurs avant l'intervention				26 (4 %)
Douleur postopératoire		3 (3 %)		

### **Réactions indésirables au médicament après le début de la commercialisation**

Depuis le 1<sup>er</sup> janvier 1990, un total de 35 réactions indésirables ont été signalées au sujet de l'utilisation de DECAPEPTYL. Trente-deux cas ont été rapportés chez des femmes en âge de procréer et dans les trois autres cas, l'information sur l'âge ou sur le sexe de la personne n'était pas disponible. Six réactions indésirables importantes ont été signalées : deux signalements de réactions d'hypersensibilité et quatre cas de SHO.

On a également rapporté deux cas de nécrose au site d'injection, deux cas de douleur au site d'injection (l'un d'entre eux était associé à de l'hémorragie au site d'injection) et un cas de chacune des réactions suivantes : diarrhée, réaction au site d'injection, ecchymose au site d'injection, collapsus circulatoire et manque d'efficacité.

On a signalé un total de 35 cas d'exposition à DECAPEPTYL pendant la grossesse. Six signalements de cas ont visé la préparation à administration quotidienne de triptoréline et 29 visaient les préparations dépôt. Le résultat des 35 cas de grossesses survenues avec les préparations de triptoréline sont les suivants : huit avortements (7 spontanés et un thérapeutique), quatre cas de malformations congénitales (syndrome de Down, fente palatine, hypospadias et anomalies multiples) trois cas de grossesses ectopiques et un cas chacun de : vomissements de la grossesse, porphyrie non aiguë et prééclampsie. Un total de 21 grossesses étaient non voulues. Un total de 18 nourrissons en bonne santé ont vu le jour (dont une paire de jumeaux).

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **Interactions entre les médicaments**

Les interactions entre DECAPEPYL DAILY et les autres médicaments n'ont pas été l'objet de recherches pour cette indication. On ne peut exclure la possibilité d'interactions avec certains produits médicamenteux d'usage fréquent, notamment les produits qui agissent sur la libération de l'histamine.

Lorsque la triptoréline est administrée de façon concomitante avec des médicaments qui agissent sur la sécrétion des gonadotrophines par l'hypophyse, il est nécessaire de faire preuve de prudence et on recommande de superviser le statut hormonal de la patiente.

## **DOSAGE ET ADMINISTRATION**

### **Considérations à prendre pour le dosage**

DECAPEPTYL est conçu pour une administration par injection sous-cutanée une fois par jour dans la partie inférieure de la paroi abdominale. Après la première administration, on conseille que la patiente reste sous supervision médicale pendant 30 minutes pour s'assurer de l'absence de réaction allergique/pseudoallergique à l'injection. Le matériel nécessaire au traitement de telles réactions doit être immédiatement accessible. Les injections subséquentes peuvent être administrées par la patiente elle-même dans la mesure où elle est consciente des signes et des symptômes susceptibles d'indiquer une réaction d'hypersensibilité, tout comme des conséquences d'une telle réaction et de la nécessité d'une intervention médicale immédiate. Le site d'injection doit être varié pour prévenir l'apparition de lipoatrophie.

Le traitement avec DECAPEPTYL doit être commencé sous la supervision d'un médecin expérimenté dans le traitement de l'infertilité. On peut commencer le traitement au cours du début de la phase folliculaire (jour 2 ou 3 du cycle menstruel) ou au milieu de la phase lutéale (jours 21 à 23 du cycle menstruel ou 5 à 7 jours avant le jour prévu du début des menstruations). L'hyperstimulation ovarienne contrôlée avec des gonadotrophines doit être commencée après environ 2 à 4 semaines du traitement avec DECAPEPTYL. On doit suivre la réponse ovarienne de façon clinique (notamment

par l'utilisation d'échographies des ovaires, seule ou en combinaison avec la mesure des taux d'œstradiol) et ajuster la dose de gonadotrophines selon les résultats. Lorsqu'un nombre approprié de follicules ont atteint la grosseur désirée, le traitement avec DECAPEPTYL et la gonadotrophine est arrêté et une injection unique de hCG est administrée pour induire la maturation folliculaire finale.

Si la régulation négative n'est pas confirmée après 4 semaines (déterminée par les taux d'œstradiol ou la documentation de la perte de l'endomètre par échographie), on doit envisager l'arrêt de l'administration de DECAPEPTYL. La durée totale du traitement est habituellement de 4 à 7 semaines. Lorsqu'on utilise DECAPEPTYL, on doit assurer le soutien de la phase lutéale. Ce soutien doit être donné selon les pratiques habituelles du centre de reproduction médicalement assistée.

### **Dose recommandée et ajustement de la dose**

La dose habituelle est d'une injection (0,1 mg) sous la peau de la partie inférieure de l'abdomen une fois par jour. On peut commencer le traitement au jour 2 ou 3 ou aux jours 21 à 23 du cycle menstruel (ou 5 à 7 jours avant le début prévu des menstruations). Après 2 à 4 semaines, d'autres hormones sont données pour stimuler la croissance folliculaire. En général, le traitement avec DECAPEPTYL se continue jusqu'à ce que les follicules aient atteint une grosseur appropriée. Cela dure habituellement 4 à 7 semaines.

La réponse ovarienne doit être suivie de façon clinique (notamment par des échographies des ovaires, seules ou de préférence en combinaison avec la mesure des taux d'œstradiol) et on doit ajuster la dose de gonadotrophines selon les résultats.

Aucune recommandation spéciale n'est faite pour la dose à donner aux sujets dont la fonction rénale ou hépatique est réduite. Une étude clinique a indiqué que le risque d'accumulation de triptoréline chez les patientes dont la fonction hépatique ou rénale était réduite de façon importante est faible.

### **Omission de dose**

Si la patiente omet de s'administrer une dose, on doit lui demander de prendre la dose omise le même jour et **de ne pas** doubler la dose.

### **Administration**

DECAPEPTYL est conçu pour une administration par injection sous-cutanée une fois par jour. Injectez tous le contenu d'une seringue jetable préremplie de façon sous-cutanée dans la partie inférieure de l'abdomen une fois par jour.

## **SURDOSAGE**

Chez les humains, le surdosage peut causer une prolongation de la durée d'action. Dans un cas de surdosage, le traitement avec DECAPEPTYL doit être arrêté (temporairement).

On n'a pas signalé de réaction indésirable à la suite d'un surdosage.

Pour le traitement d'un surdosage médicamenteux possible, communiquez avec votre Centre antipoison régional.

## **ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **Mécanisme d'action**

La triptoréline est un analogue décapeptidique synthétique de la gonadolibérine (GnRH) naturelle. La GnRH est un décapeptide synthétisé dans l'hypothalamus et elle régule la biosynthèse et la libération des gonadotrophines LH (hormone lutéinisante) et FSH (hormone folliculostimulante) par l'hypophyse. La triptoréline stimule davantage la sécrétion de LH et de FSH par l'hypophyse qu'une dose comparable de gonadoreline et elle possède une durée d'action plus longue. L'augmentation des taux de LH et de FSH mènera initialement à une augmentation des concentrations sériques de testostérone chez les hommes et d'œstrogène chez les femmes. L'administration chronique d'un agoniste de la GnRH provoque une inhibition de la sécrétion de la LH et de la FSH par l'hypophyse. Cette inhibition mène à une réduction de la stéroïdogénèse et ainsi à une baisse des concentrations sériques d'œstradiol chez la femme et de testostérone chez l'homme à des niveaux correspondant à la période de postménopause chez la femme ou à des niveaux correspondants à la castration chez l'homme, c'est-à-dire à un état hypogonadique hypogonadotrophique. Les taux plasmatiques de SDHEA (sulfate de dihydroépiandrostènedione) ne sont pas influencés. Du point de vue thérapeutique, cela mène à une réduction de la croissance des tumeurs de la prostate sensibles à l'effet de la testostérone chez les hommes et à une réduction des dimensions des foyers d'endométriose et de la taille des myomes utérins sensibles aux œstrogènes chez les femmes. La technique de reproduction assistée de FIV nécessite une suppression des concentrations plasmatiques de l'hormone lutéinisante. Cette suppression soutient le protocole de traitement et peut empêcher une annulation du traitement de FIV provoquée par une élévation prématurée des taux d'hormone lutéinisante.

## **Pharmacodynamique**

L'administration continue de triptoréline entraîne un effet biphasique au niveau de l'hypophyse. Après une augmentation initiale soudaine et importante des taux de LH et de FSH (poussées), les taux de LH et de FSH sont réduits à la suite d'une désensibilisation des récepteurs hypophysaires de la GnRH et ainsi une réduction marquée de la production gonadique se produit. La durée d'action exacte de DECAPEPTYL n'as pas été établie, mais la suppression hypophysaire est maintenue pendant au moins 6 jours après l'arrêt de l'administration du médicament. Après l'arrêt de la prise de DECAPEPTYL, on doit s'attendre à une baisse supplémentaire des taux de LH dans la circulation et les taux de LH reviennent à leur valeur initiale après environ 2 semaines.

La régulation négative de l'hypophyse induite par DECAPEPTYL peut prévenir la poussée de LH et ainsi l'ovulation prématurée et/ou la lutéinisation folliculaire. L'utilisation de la régulation négative par un agoniste de la GnRH réduit le nombre d'annulations de cycles et améliore le taux de grossesses dans les cycles de TRA.

## **Pharmacocinétique**

Les données pharmacocinétiques suggèrent qu'après l'administration sous-cutanée de DECAPEPTYL, la biodisponibilité systémique de la triptoréline approxime 100 %. La demi-vie d'élimination de la triptoréline est d'environ 3 à 5 heures, la triptoréline est donc éliminée en moins de 24 heures et elle ne sera donc pas présente dans la circulation au moment du transfert d'embryon. Le métabolisme en de plus petits peptides et en acides aminés se produit principalement dans le foie et les reins. La triptoréline est surtout excrétée dans l'urine.

Les études cliniques ont indiqué que le risque d'accumulation de la triptoréline chez les patientes dont la fonction hépatique ou rénale est réduite de façon importante est faible (c'est-à-dire une demi-vie d'environ 8 heures pour ces patientes).

## **Absorption**

La triptoréline n'est pas active lorsqu'elle est administrée par voie orale. Après une dose unique de 0,25 mg de DECAPEPTYL par voie sous-cutanée à des sujets masculins en bonne santé, la concentration plasmatique moyenne maximale de triptoréline a été de 5,68 ng/mL. Les concentrations plasmatiques maximales ont été atteintes environ 45 minutes après l'administration sous-cutanée. La demi-vie d'élimination moyenne terminale a été de 3,3 heures et la clairance totale a été de 9,24 L/heure ; ces paramètres ont été très semblables à ceux qui ont été établis après une administration intraveineuse.

## **Distribution et métabolisme :**

La distribution et le métabolisme après l'administration de DECAPEPTYL n'ont pas été étudiés chez l'humain. On sait qu'après leur injection, les agonistes de la GnRH s'accumulent progressivement dans l'hypophyse antérieure et dans les principaux organes d'inactivation, le foie et les reins. Dans l'hypophyse, les agonistes de la GnRH sont inactivés par un clivage du N-terminal par des peptidases. Dans le foie et les reins, les agonistes de la GnRH sont dégradés en métabolites biologiquement inactifs au C-terminal.

Après une perfusion intraveineuse de 0,1 mg de DECAPEPTYL, la disparition plasmatique de la triptoréline présente deux composantes : une composante initiale rapide d'environ 19 minutes et une seconde composante plus lente d'environ 50 minutes. La fixation aux protéines n'a pas été étudiée.

## **Excrétion:**

La triptoréline, comme tous les autres agonistes de la GnRH, est surtout excrétée dans l'urine. De l'information sur l'élimination de la triptoréline est disponible pour les sujets féminins. On a administré 0,5 mg de DECAPEPTYL sous forme de bolus intraveineux à 19 sujets féminins. La demi-vie moyenne pour l'élimination terminale a été de 5,1 heures (intervalle : 2,5 – 13,81 heures). L'élimination de la triptoréline dans l'urine a été étudiée chez huit des sujets féminins. La clairance rénale pendant une période de 24 heures a été de 25,3 mL/min en moyenne (intervalle : 5,3 -45,4 mL/min). Le pourcentage moyen de la dose récupérée dans l'urine pendant la période de 24 heures a été de 16,7 % (intervalle : 3,4 – 34,6 %). Cela indique qu'environ 17 % de la dose est éliminée inchangée dans l'urine dans une période de 24 heures. Ce chiffre est semblable à ce qui a été rapporté pour d'autres agonistes de la GnRH.

## **Populations et affections particulières**

### **Femmes qui allaitent**

L'utilisation de DECAPEPTYL n'est pas indiquée pendant la lactation.

### **Femmes enceintes**

L'utilisation de DECAPEPTYL n'est pas indiquée pendant la grossesse.

### **Insuffisance hépatique / Insuffisance rénale :**

Aucune recommandation spéciale n'est faite pour les sujets dont la fonction hépatique ou rénale est réduite. Une étude clinique a indiqué que le risque d'accumulation de triptoréline chez les patientes dont la fonction hépatique ou rénale est réduite de façon importante est faible.



## **ENTREPOSAGE ET STABILITÉ**

Conservez au réfrigérateur entre les températures de 2 °C et 8 °C. Ne pas congeler. Conserver dans l'emballage original, à l'abri de la lumière.

## **INSTRUCTIONS SPÉCIALES POUR LA MANUTENTION**

Aucune exigence spéciale pour la mise aux rebuts.

## **PRÉPARATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE**

Chaque seringue préremplie avec 1 mL de solution pour injection contient 100 microgrammes d'acétate de triptoréline équivalent à 95,6 microgrammes de base libre de triptoréline.

Chaque boîte contient 1 mL de solution dans une seringue de verre préremplie munie d'un bouchon de piston (caoutchouc chlorobutyl), un piston (polystyrène), une aiguille intégrée et un protecteur d'aiguille rigide. Présentées en boîtes de 7 ou 28.

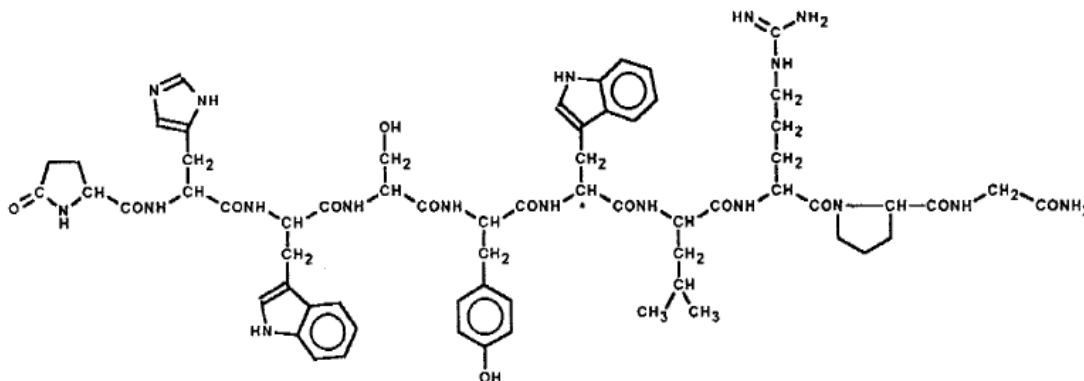
## PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE

### INFORMATION PHARMACEUTIQUE

#### Substance médicamenteuse

Nom propre :	Acétate de triptoréline
Nom chimique :	sel d'acétate de 5-Oxo-L-propyl-L-histidyl-L-tryptophyl-L-séryl-L-tyrosyl-D-tryptophyl-L-leucyl-L-arginyl-L-prolylglycinamide
Nom chimique abrégé :	sel d'acétate de Pry-His-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Leu-Arg-Pro-Gly-NH <sub>2</sub>
Formule moléculaire et masse moléculaire :	
Formule moléculaire :	C <sub>64</sub> H <sub>82</sub> N <sub>18</sub> O <sub>13</sub> (net) C <sub>64</sub> H <sub>82</sub> N <sub>18</sub> O <sub>13</sub> C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> O <sub>2</sub> (Acétate de triptoréline)
Masse moléculaire :	1311,5 (net) + 60.1 (acétate) = 1371,6 (Acétate de triptoréline)

#### Formule structurale :



Propriétés physicochimiques :	Librement soluble dans l'acide acétique ; soluble dans l'eau, 0,1 M, l'acide chlorhydrique, 0,1 M, l'hydroxyde de sodium, le DMF ; pratiquement insoluble dans l'acétone et le chloroforme
-------------------------------	--

## ÉTUDES CLINIQUES

### Données démographiques et plan des études

**Tableau 1- Sommaire des données démographiques des patientes participant aux études cliniques portant sur l'indication citée**

Numéro de l'étude	Plan de l'étude	Dosage, voie d'administration et durée	Nombre de sujets dans l'étude = n	Âge moyen (intervalle)	Résultat principal
MFK/IVF/0399E (TRA)	Randomisée (hMG-HP (hautement purifiée) versus FSH) , étude ouverte  Stimulation avec hMG-HP ou rFSH, puis ajustements individuels  Dose fixe de 225 UI de Ménotrophines HP pendant 5 jours. Ajustements par le chercheur jusqu'à l'obtention des critères ou le retrait de la patiente secondaire à une mauvaise réponse ; maximum de 20 jours.	DECAPEPTYL 0,1 mg SC  Decapeptyl Dépôt 3,75 mg (injection unique)  Autres agonistes de la GnRH	Agonistes de la GnRH : 781, HOC : 727  Decapeptyl 0,1 mg SC : 117 ont commencé la régulation négative, 113 ont commencé la régulation négative avec Decapeptyl 0,1 mg et ont subi une HOC	18 à 38 ans	Taux de grossesses en cours

FE999906 CS003 (TRA)	Randomisée (hMG-HP versus rFSH) étude ouverte, évaluateur sous insu  Stimulation avec hMG-HP ou rFSH (225 IU pendant les 5 premiers jours, puis ajustements individuels)	DECAPEPTYL 0,1 mg SC	Decapeptyl 0,1 mg SC : 781 randomisées à hMG-HP ou rFSH pour HOC : 731	21 à 37 ans	Taux de grossesse en cours
----------------------------	--	----------------------	--	-------------	----------------------------

### Résultats des études

Les études MFK/IVF/0399E et FE999906 CS003 ont été des études multicentriques randomisées à grande échelle comparant l'utilisation de MENOPUR et du FSH recombinant chez des patientes de 18 à 38 ans qui se sont soumises à une hyperstimulation ovarienne contrôlée pour des traitements de FIV/IICS après un protocole d'utilisation prolongée d'un agoniste de la GnRH commencé au milieu de la phase lutéale. Dans l'étude MFK/IVF/0399, plusieurs agonistes de la GnRH ont été utilisés pour la régulation négative. Un total de 781 patientes ont commencé le traitement de régulation négative, de ce nombre, 117 ont reçu la dose de 0,1 mg de DECAPEPTYL. On a établi qu'une régulation négative adéquate était présente lorsque les taux d'œstradiol sériques étaient < 200 pmol/l (56 pg/mL) et qu'aucun kyste ovarien ne s'était développé.

L'étude FE999906 CS003 a été menée auprès de patientes de 21 à 37 ans chez qui on avait diagnostiqué une infertilité inexplicée ou d'origine tubaire, comprenant des cas d'endométriose de stade III/IV et la présence de légers facteurs masculins avec admissibilité pour une FIV. Dans cette étude, 781 patientes ont commencé une régulation négative et toutes ont reçu 0,1 mg de DECAPEPTYL par voie sous-cutanée tous les jours. La confirmation de la régulation négative avant la randomisation qui déterminait si la patiente recevrait des ménotrophines ou du FSH recombinant a été définie comme des saignements menstruels et une échographie démontrant la perte d'un endomètre d'une épaisseur de < 5 mm et l'absence de kyste ovarien ou un taux de E<sub>2</sub> sérique de 50 pg/mL en l'absence de kyste ovarien.

Un total de 898 patientes ont été exposées à des doses sous-cutanées quotidiennes de 0,1 mg de DECAPEPTYL dans ces deux études. Le principal résultat étudié dans les deux études MFK/IVF/0399E et FE999906 CS003 était le taux de grossesses en cours (défini comme la présence d'au moins un fœtus viable aux semaines 10-11 après le transfert d'embryon) après un cycle. Dans l'étude FE999906 CS003, on a appliqué une approche stricte pour le protocole et le traitement pour minimiser les sources de variation de l'étude, comprenant une harmonisation des traitements de fertilité concomitants, la spécification préalable de l'objectif de stimulation et une homogénéisation des autres interventions des périodes pré- et postrandomisation.

Pour l'étude FE999906 CS003, on a effectué une évaluation posthoc des résultats du traitement en fonction de la durée de la régulation négative. Les taux de grossesse selon la durée du traitement avec 0,1 mg de DECAPEPTYL avant la stimulation ovarienne sont inscrits au tableau suivant :

<b>Taux de grossesse en cours selon la durée du traitement sous-cutané avec 0,1 mg de DECAPEPTYL avant le début de la stimulation ovarienne (FE999906 CS003)</b>			
	Durée de l'utilisation de 0,1 mg de DECAPEPTYL seul		
	< 14 jours	14 à 20 jours	≥ 21 jours
Taux de grossesse en cours	56/270 (21 %)	100/385 (26 %)	23/76 (30 %)

Dans l'étude FE999906 CS003, le taux de grossesse en cours a augmenté avec la durée de traitement avec 0,1 mg de DECAPEPTYL avant l'administration des gonadotrophines. Les taux de grossesses en cours ont été de 21 %, 26 % et 30 % chez les patientes qui avaient pris DECAPEPTYL seul pendant < 14 jours, 14-20 jours et ≥ 21 jours respectivement. Les données suggèrent que le taux de grossesse en cours est influencé positivement par la longueur de la régulation négative de l'hypophyse.

Il est possible de comparer les différents types d'agonistes de la GnRH en étudiant les résultats de l'étude MFK/IVF00399E. Les données comparatives relatives aux taux de grossesse en cours sont indiquées ci-dessous :

<b>Taux de grossesse en cours selon les différents agonistes de la GnRH (MFK/IVF/0399E)</b>		
	DECAPEPTYL 0,1 mg	Tous les autres agonistes de la GnRH <sup>1</sup>
Taux de grossesse en cours	24 % (27/113)	22 % (133/614)
<sup>1</sup> DECAPEPTYL dépôt 3,75 mg, buséréline, leuprolide, goséréline, nafaréline		

Parmi les 113 patientes qui ont subi une régulation négative avec 0,1 mg de DECAPEPTYL, le taux de grossesse en cours a été de 24 % (27/113). Bien que cette étude n'a pas été conçue pour étudier cette question, les résultats suggèrent que le taux de grossesse en cours associé à l'administration sous-cutanée quotidienne de 0,1 mg de DECAPEPTYL ne diffère pas de celui qui est observé avec les autres agonistes de la GnRH.

<b>Taux de grossesse en cours selon les différents agonistes de la GnRH (MFK/IVF/0399E)</b>			
	DECAPEPTYL 0,1 mg	DECAPEPTYL Dépôt 3,75 mg	Autres agonistes de la GnRH <sup>1</sup>
Taux de grossesse en cours	24 % (27/113)	21 % (96/466)	25 % (37/148)
<sup>1</sup> buséréline, leuprolide, goséréline, nafaréline			

Le taux de grossesse en cours a été de 21 % pour les patientes subissant une régulation négative avec DECAPEPTYL Dépôt 3,75 mg et de 25 % pour celles qui avaient utilisé d'autres agonistes de la GnRH (à administration quotidienne ou sous forme de dépôt). Les données ont démontré que 0,1 mg de DECAPEPTYL est au moins aussi efficace que les autres formes de GnRH disponibles.

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

### Mécanisme d'action

La triptoréline est un analogue de la GnRH possédant de plus grandes affinités pour les récepteurs que la GnRH, de même qu'une demi-vie plasmatique plus grande que cette hormone. Le traitement avec la triptoréline abaisse les concentrations plasmatiques de l'hormone lutéinisante de façon réversible.

### Pharmacodynamique

Les effets superagonistiques de la triptoréline sur le récepteur de l'hormone de libération de la lutéinostimuline dans l'hypophyse antérieure ont été démontrés dans des études in vitro et in vivo. Les études in vitro ont démontré que la triptoréline déplace la GnRH de ses récepteurs et le traitement in vivo avec la triptoréline a permis d'obtenir une réduction des concentrations plasmatiques de l'hormone lutéinisante et de l'hormone folliculostimulante chez le rat, le chien et le babouin. Lorsque le traitement avec la triptoréline est arrêté, les taux hormonaux sanguins sont revenus à la normale.

### Pharmacocinétique

On n'a pas constaté de différences entre les propriétés pharmacocinétiques de la triptoréline chez le rat, le chien et chez l'homme. Après une administration sous-cutanée, la concentration plasmatique maximale de triptoréline a été atteinte en quelques heures et, comme la demi-vie de la triptoréline est courte, il n'y a pas eu d'accumulation de triptoréline après une administration quotidienne. Chez l'homme, la demi-vie a correspondu à celle des animaux (3 à 5 heures comparativement à 2 heures pour les chiens et < 6 heures chez les rats). Les résultats des études menées sur les chiens indiquent que la biodisponibilité sous-cutanée est d'environ 100 %.

Lorsqu'on administre la triptoréline par voie sous-cutanée, les valeurs ajustées à la dose de  $C_{max}$  et de l'aire sous la courbe de concentration (AUC) sont comparables entre les chiens et les humains.

L'administration intramusculaire mensuelle de microparticules contenant de la triptoréline a donné lieu à une poussée initiale de la concentration plasmatique de triptoréline qui a été suivie d'une réduction de sa concentration plasmatique pendant les 30 jours suivants. La triptoréline était présente chez le rat et le chien 30 jours après le traitement ; ceci indique que les animaux ont été continuellement exposés pendant cette période de temps. Les données provenant d'études sur la toxicocinétique menées sur des chiens et d'une étude clinique menée sur des sujets humains ont établi que la biodisponibilité de la triptoréline était environ 40 % lorsqu'elle était administrée par voie intramusculaire sous forme de dépôt.

## TOXICOLOGIE

### Études de toxicité sur des doses uniques

La toxicité intrapéritonéale de l'administration de doses uniques a été étudiée en utilisant des doses pouvant aller jusqu'à 200 000 µg de triptoréline/kg de poids corporel chez des souris et des rats. La concentration de triptoréline à laquelle on n'a pu observer aucun effet indésirable (NOAEL) a été de 100 000 à 160 000 µg/kg de poids corporel pour les souris et de 10 000 µg/kg de poids corporel chez les rats. Les doses létales les plus faibles ont été de 200 000 µg/kg de poids corporel chez les souris mâles (non établies chez les femelles) et de 100 000 µg/kg de poids corporel pour les rats. La dose thérapeutique maximale pour les humains de 100 µg/jour correspond à un niveau de dose approximatif de 1,4 µg/kg de poids corporel pour une personne de 70 kg. Cela correspond à 7000 fois la NOAEL des rats et 70 000 fois la NOAEL des souris. On peut donc considérer que la triptoréline possède une très faible toxicité aiguë en relation à sa dose thérapeutique.

<b>Études de toxicité portant sur des doses uniques</b>			
<b>Espèce</b>	<b>Voie d'administration</b>	<b>Concentration à laquelle on n'a pu observer aucun effet indésirable (NOAEL)</b>	<b>Plus faible dose létale</b>
Souris	i.p.	Mâle : 160 000 µg/kg Femelle : 100 000 µg/kg	Mâle : 200 000 µg/kg Femelle : Non établie
Rats	i.p.	Mâle : 10 000 µg/kg Femelle : 10 000 µg/kg	Mâle : 100 000 µg/kg Femelle : 100 000 µg/kg

### Études de toxicité portant sur des doses répétées

On a mené des études de toxicité portant sur des doses répétées sur des rats, des chiens et des singes. Au cours d'une étude de 45 jours menée sur des rats et portant sur une administration intramusculaire, la concentration à laquelle on n'a pu observer aucun effet indésirable (NOAEL) a été de 609 µg/kg de poids corporel par jour. Au cours de l'étude de 26 semaines, la NOAEL pour les rats et les singes traités de façon sous-cutanée a été de 200 µg/kg de poids corporel par jour et cette concentration a été de 20 µg/kg de poids corporel par jour pour les chiens traités de façon intramusculaire.

<b>Études de toxicité portant sur des doses répétées</b>		
<b>Espèce</b>	<b>Voie d'administration, durée de l'étude</b>	<b>NOAEL (µg/kg de poids corporel/jour)</b>
Rats	i.m., 45 jours	609
Rats	s.c., 26 semaines	200
Chiens	i.m., 26 semaines	20
Singes	s.c., 26 semaines	200

Chez l'humain, une dose thérapeutique maximale de 100 µg/jour approxime une dose de 1,4 µg/kg de poids corporel par jour, ce qui est 143 fois plus faible que la NOAEL des rats et des singes (200 µg/kg de poids corporel par jour). Chez les chiens, le rapport entre la NOAEL et la dose thérapeutique chez l'humain est de 14. Les femmes qui reçoivent un traitement de triptoréline pour une FIV seront probablement exposées pendant 28 jours. Au cours de l'étude de 26 semaines menée sur les chiens, les animaux qui ont reçu la forte dose ont reçu un total de 3640 µg/kg, ce qui est 90 fois plus que le dosage total prévu pour les humains.

### Génotoxicité

Trois études de génotoxicité in vitro ont été effectuées : un test de mutagénicité avec la bactérie *Salmonella typhimurium*, un test avec des cellules du lymphome de souris L5178Y et un test avec des cellules ovariennes de hamster chinois. Un test du micronoyau a été effectué in vivo chez les souris. On n'a constaté aucun potentiel mutagène ou clastogène de la triptoréline à des concentrations allant jusqu'à 5000 µg/plaque ou 5000 µg/mL dans les études in vitro et 160 000 µg/kg de poids corporel dans l'étude in vivo.

### Pouvoir carcinogène

Chez les rats, un traitement intramusculaire mensuel avec des microparticules contenant de la triptoréline à des niveaux de doses allant jusqu'à 6 000 µg/kg de poids corporel par mois (214 µg/kg/poids corporel) n'a pas eu d'effet carcinogène. Dans l'étude menée sur des rats, des dosages de 120, 600 et 3,000 µg/kg de poids corporel/mois (107 µg/kg/de poids corporel) de triptoréline ont provoqué mortalité liée au dosage chez les rats et l'apparition de lésions prolifératives liée au dosage (adénomes) dans l'hypophyse seulement.

Aucun signe de mutagénicité ou de clastogénicité n'a été signalé dans les tests de génotoxicité ; on considère que la triptoréline n'est probablement pas un carcinogène chez les humains.

### Études de toxicité reproductive

On a mené des études de toxicité reproductive sur des rats, des lapins et des singes. Le traitement a perturbé les cycles femelles, mais après la récupération, on n'a pas constaté de modification de la fertilité associée au traitement. On n'a observé aucun effet embryotoxique ou tératogène.

Des rates non enceintes ont été traitées de façon quotidienne pendant 60 jours par administration d'injections sous-cutanées de triptoréline à des niveaux de dose allant jusqu'à 200 µg/kg/jour. Après l'arrêt du traitement, on a constaté un retard de la reprise des cycles femelles ; ce retard était associé au traitement, mais, après la récupération et l'accouplement subséquent, on n'a observé aucun effet sur la fertilité ni sur la performance reproductive. De plus, on n'a constaté aucun effet embryotoxique ou tératogène, ni aucun effet sur le développement prénatal tardif ou postnatal de la progéniture.



Des rates enceintes ont été traitées par administration sous-cutanée de triptoréline à des niveaux de dose de 0,4, 2 ou 10 µg/kg/jour pendant la période d'organogenèse. Aucun signe de toxicité maternelle ni de tératogénicité n'a été observé. Toutefois, on a constaté une augmentation substantielle du nombre de corps lutéaux dans tous les groupes traités. Le traitement avec 2 µg/kg a causé une légère augmentation du poids placentaire moyen tandis que le traitement avec 10 µg/kg a causé une forte augmentation du poids placentaire.

Des lapines enceintes ont été traitées par administration sous-cutanée de triptoréline à des niveaux de dose de 0,5, 5 et 50 µg/kg/jour pendant la période d'organogenèse. Des pertes embryonnaires ont été observées avant l'implantation chez les lapines traitées avec la plus forte dose. Lorsqu'on a comparé le groupe recevant 50,0 µg/kg/jour au groupe témoin, on a observé dans ce groupe de traitement une plus forte incidence de résorptions et d'avortements. La survie fœtale, la croissance et le développement morphologique n'ont pas été affectés à des niveaux de dose allant jusqu'à 50,0 µg/kg/jour.

On a administré à des guenons *Cynomolgus* enceintes une (1) injection intramusculaire de 1500 µg de triptoréline par animal (environ 375 µg/kg) sous forme de préparation à libération lente à chacun des jours 10 et 40 après le coït. Le traitement n'a pas affecté la parturition et n'a eu aucun effet maternel ou embryotoxique.

### Études de toxicité locale

Aucune étude n'a été menée sur la toxicité locale de DECAPEPTYL. Plusieurs études sur la toxicité locale ont toutefois été menées sur des lapins en utilisant des microparticules de triptoréline. Aucun signe de toxicité systémique n'a été constaté pendant ces études et le traitement sous-cutané avec les microparticules de triptoréline n'a provoqué que des réactions locales transitoires (œdème, érythème).

## RÉFÉRENCES

1. Ascoli M, Segaloff D. Adenohypophyseal hormones and their hypothalamic releasing factors. In: Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Goodman Gilman A, editors. Goodman and Gilman's the Pharmacologic basis of therapeutics, 9 ed. New York: McGraw-Hill Health Professions Division; 1996. 1363-1382.
2. Barron JL, Millar RP, Searle D. Metabolic clearance and plasma half-disappearance time of D-TRP6 and exogenous luteinizing hormone-releasing hormone. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1982; 54(6):1169-73.
3. Bourguignon JP, Franchimont P. Urinary gonadotrophins and luteinizing hormone-release hormone (LH-RH) like immunoreactivity during three normal reproductive cycles. *Acta Endocrinologica* 1977; 86:15-24.
4. Capen CC. Toxic responses of the endocrine system. In: Klaassen CD, editor. *Toxicology: The basic science of poisons*, 6 ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 741.
5. Chan RL, Chaplin MD. Plasma binding of LHRH and nafarelin acetate, a highly potent LHRH agonist. *Biochem Biophys Res Commun* 1985; 127(2):673-679.
6. Hughes JN, Durnerin IC. Revisiting gonadotrophin-releasing hormone agonists and management of poor ovarian responses to gonadotrophins. *Hum Reprod* 1988; 4/1:83-101.
7. Sandow J, Clayton RN. The disposition, metabolism, kinetics and receptor binding properties of LHRH and its analogues. In: Briggs M, Corbin A, editors. *Progress in hormone biochemistry and pharmacology*, Vol. 2. Montreal: Eden Press; 1983. 63-106.
8. Tarlatzis BC, Bili H. Safety of GnRH agonists and antagonists. *Expert Opin. Drug. Saf.* 2004; 3/1:39-46.
9. Williams GM, Latropoulos MJ. Principles of testing for carcinogenic activity. In: Hayes AW, editor. *Principles and methods of toxicology*, 4 ed. Philadelphia: Taylor & Francis; 2001. p. 959.
10. Parker WH, Uterine myomas: management, *Fertil Steril.* 2007 Aug; 88(2):255-71
11. Lethaby A, Vollenhoven B, Sowter M., Efficacy of Pre-operative gonadotrophin hormone releasing analogues for women with uterine fibroids undergoing hysterectomy or myomectomy: a systematic review. *BJOG.* 2002 Oct; 109(10): 1097-1 08. Review.
12. Chavez NF, Stewart EA. Medical treatment of uterine fibroids. *Clin Obstet Gynecol.* 2001 Jun; 44(2):372-84. Review.

13. Bergqvist A, Bergh T, Hogstrom L, Mattsson S, Nordenskjold F, Rasmussen C., Effects of triptorelin versus placebo on the symptoms of endometriosis. *Fertil Steril.* 1998 Apr; 69(4):702-8.
14. Mihalyi A, Simsa P, Mutinda KC, Meuleman C, Mwenda JM, D'Hooghe TM. Emerging drugs in endometriosis. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2006 Sep; 11(3):503-24. Review.
15. Müller FO, Terblanchè J, Schall R, van Zyl Smit R, Tucker T, Marais K et al. Pharmacokinetics of triptorelin after intravenous bolus administration in healthy males and in males with renal or hepatic insufficiency. *Br J Clin Pharmacol* 1997; 44:335-341.
16. Internal PK and BA Study, Pharmacokinetics and bioavailability of (D-Trp6)-LH-RH after intravenous (i.v.) and subcutaneous (s.c.) application of DECAPEPTYL. Ferring Inc. data on file.
17. DECA92/11/NL, Pituitary suppression during and after short term LHRH agonist treatment: towards optimization of application of LHRH agonists in ovarian hyperstimulation. Ferring Inc. data on file.
18. DECA 93/12/NL, Effect of different dosages of triptorelin on ovarian function in an in vitro fertilization program: a dose-response study.
19. DECA 93/11/NL, Dose-finding study of triptorelin-acetate (DECAPEPTYL) needed for suppression of premature LH surges during IVF treatment according to a mid-luteally starting “long” protocol. Ferring Inc. data on file.
20. DECA 95/1.1/NL, DECAPEPTYL for suppression of LH prior to IVF according to a mid-luteally starting “long” protocol. Ferring Inc. data on file.
21. DECA 95/02/NL, Suppression of LH with DECAPEPTYL (0.1 mg daily) prior to IVF according to a mid-luteally starting “long” protocol. Ferring Inc. data on file.
22. 98/01/NL, A double-blind, randomized trial to the prevention of premature LH surges in midluteally starting IVF/ICSI treatments with early cessation of triptorelin. Ferring Inc. data on file.
23. MFK/IVF/0399E, An open-label, randomized, parallel group, comparative, phase III trial to study the efficacy and safety of HP Menotrophin versus recombinant FSH administered subcutaneously to female patients in an IVF/ICSI program. Ferring Inc. data on file.
24. FE999906 CS003, A randomized, open-label, assessor-blind, parallel group, multi-center, superiority study comparing highly purified menotrophin (Menopur<sup>®</sup>) and recombinant follicle-stimulating hormone (FSH) (Gonal-F<sup>®</sup>) for controlled ovarian hyperstimulation following downregulation with a gonadotrophin releasing hormone (GnRH) agonist in a long protocol in women undergoing *in vitro* fertilization MERIT (Menotrophin vs Recombinant *in vitro* fertilization Trial). Ferring Inc. data on file.

## PARTIE III : INFORMATION DESTINÉE AUX CONSOMMATRICES

### <sup>Pr</sup>DECAPEPTYL® Injection d'acétate de triptoréline 0,1 mg/mL

Ce dépliant est la partie III d'une « Monographie de produit » publiée lorsque la commercialisation de DECAPEPTYL a été approuvée au Canada et il est conçu spécialement pour vous, les consommatrices. Ce feuillet est un sommaire et il ne vous donne pas tous les renseignements disponibles sur DECAPEPTYL. Si vous avez des questions sur le médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

#### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

##### À quoi sert le médicament :

On utilise DECAPEPTYL pour traiter les femmes qui se soumettent à des techniques de reproduction assistée (TRA) afin d'obtenir une régulation négative et une prévention des poussées prématurées de l'hormone lutéinisante (LH).

##### Ce qu'il fait :

DECAPEPTYL contient de la triptoréline qui est un analogue synthétique de la gonadolibérine naturelle (GnRH). L'action de la GnRH est bloquée par la triptoréline, ce qui réduit la fréquence des ovulations prématurées (libération des ovules).

##### Qui doit s'abstenir d'utiliser ce médicament :

N'utilisez pas DECAPEPTYL si vous :

- **êtes allergique** (hypersensible) à l'acétate de triptoréline ou à n'importe lequel des autres ingrédients de DECAPEPTYL
- **êtes allergique** (hypersensible) à la GnRH ou à n'importe quel des analogues de la GnRH (médicaments semblables à DECAPEPTYL).
- **êtes enceinte**
- **allaitez**

##### L'ingrédient médicamenteux du médicament est :

L'acétate de triptoréline.

##### Les ingrédients non médicinaux :

Les ingrédients non médicinaux sont le chlorure de sodium, l'acide acétique (glacial) et de l'eau pour injection.

##### Sous quelle forme est-il présenté :

Ce médicament est un liquide transparent incolore présenté dans une seringue de verre contenant 1 ml, à laquelle une aiguille est fixée. La seringue et l'aiguille sont fermées par un bouchon de caoutchouc et un protecteur d'aiguille. Disponible en boîtes contenant 7 ou 28 seringues pré-remplies.

#### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Le DECAPEPTYL doit être prescrit et l'administration de ce médicament doit être supervisée par un médecin expert dans le traitement de l'infertilité.

L'utilisation de DECAPEPTYL peut augmenter le risque de :

- Grossesse ectopique (grossesse à l'extérieur de l'utérus)
- Avortement spontané
- Grossesses multiples (jumeaux, triplets, etc.)
- Lésions physiques à la naissance (malformations congénitales)
- Syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO)

Avant d'utiliser DECAPEPTYL, indiquez à votre médecin ou votre pharmacien si vous :

- êtes enceinte ou possiblement enceinte
- allaitez
- êtes atteinte d'une affection allergique active ou si vous souffrez facilement d'allergies. L'utilisation de DECAPEPTYL peut provoquer des réactions allergiques graves, notamment le choc anaphylactique et l'angioœdème.
- souffrez d'un amincissement osseux ou si vous prenez des médicaments contre la perte ou l'amaigrissement des os.
- êtes atteinte de dépression ou si vous subissez des changements d'humeur
- avez des kystes ovariens

#### INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Indiquez à votre médecin si vous prenez ou si vous avez récemment pris d'autres médicaments, y compris des médicaments disponibles sans ordonnance.

#### UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Vous devez suivre les instructions sur la façon de vous injecter le DECAPEPTYL que vous aurez reçues de la clinique. La première dose doit toutefois vous être administrée sous la supervision de votre médecin.

##### Dose habituelle :

La dose habituelle est d'une (1) injection de 0,1 mg sous la peau de la partie inférieure de votre abdomen. On peut commencer le traitement au jour 2 ou 3 ou aux jours 21 à 23 du cycle menstruel (ou 5 à 7 jours avant la date prévue des menstruations). Après 2 à 4 semaines, d'autres hormones seront données pour stimuler la croissance du follicule. En général, le traitement avec DECAPEPTYL continuera jusqu'à ce que les follicules aient atteint la grosseur voulue. Cela dure environ 4 à 7 semaines.

Si suffisamment de follicules sont présents, on vous donnera une injection unique d'un médicament appelé gonadotrophines chorioniques humaines (hCG) pour induire l'ovulation (libération d'un ovule).

Votre médecin suivra votre évolution de près pendant au moins 2 semaines après que vous aurez reçu l'injection d'hCG.

**Suivi et examens nécessaires pendant la prise de DECAPEPTYL**

Pendant votre traitement avec DECAPEPTYL, votre médecin vous demandera normalement de subir des échographies et parfois certaines analyses sanguines pour suivre votre réponse au traitement.

**Surdosage :**

Si vous utilisez plus de DECAPEPTYL que nécessaire ou en cas de surdose médicamenteuse possible, communiquez immédiatement avec votre médecin ou votre infirmière ou avec le Centre antipoison de votre région, même si vous ne ressentez pas de symptômes.

**Omission de dose :**

Si vous oubliez d'utiliser DECAPEPTYL, veuillez en aviser votre médecin ou votre infirmière. **Ne doublez pas** la dose.

**Si vous cessez d'utiliser DECAPEPTYL :**

Ne cessez pas d'utiliser DECAPEPTYL sans avoir préalablement consulté votre médecin et suivez attentivement les directives de votre médecin. Si vous cessez trop rapidement de prendre ce médicament, cela réduira vos chances de devenir enceinte. Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce produit, posez-les à votre médecin.

**RÉACTIONS INDÉSIRABLES ET MESURES À PRENDRE SI ELLES SE PRODUISENT**

Comme tous les médicaments, DECAPEPTYL peut provoquer des réactions indésirables.

Parmi les réactions indésirables qui se produisent très fréquemment, on retrouve : des maux de tête, de la douleur abdominale, des saignements vaginaux/spotting, de la nausée et de l'inflammation au site d'injection.

Parmi les réactions indésirables qui se produisent fréquemment avec l'utilisation de DECAPEPTYL on retrouve : infection des voies respiratoires supérieures, symptômes apparentés à ceux de la grippe, pharyngite, étourdissements, bouffées vasomotrices, vomissements, enflure de l'abdomen, douleur dorsale, avortement spontané, douleur pelvienne, stimulation excessive des ovaires (forts niveaux d'activité dans les ovaires, kystes ovariens (au début du traitement), douleurs menstruelles, douleur ou autre réaction au site d'injection et fatigue.

Les réactions indésirables suivantes peuvent se produire pendant le traitement avec DECAPEPTYL : troubles du sommeil, modifications de l'humeur, sécheresse vulvo-vaginale, sudation excessive, réduction de la libido, douleur mammaire, spasmes musculaires, douleur articulaire, gain pondéral, inconfort abdominal, affaiblissement et brouillement de la vision, démangeaisons, éruption cutanée et enflure sous la peau, rougeur au site d'injection, douleur pendant les relations sexuelles et menstruations irrégulières et prolongées.

Si vous vous administrez les injections de DECAPEPTYL vous-même, vous devez être consciente des réactions allergiques possibles (démangeaisons, éruption cutanée, fièvre).

**Communiquez immédiatement avec votre médecin si vous ressentez :**

- une douleur abdominale intense
- de l'enflure à l'abdomen
- des nausées importantes
- des vomissements importants
- de la diarrhée
- un gain de poids
- des difficultés respiratoires
- une réduction du volume d'urine produit

Avisez votre médecin immédiatement, même si les symptômes apparaissent quelques jours après votre dernière injection. Ces symptômes peuvent représenter des signes d'une augmentation importante des niveaux d'activité dans vos ovaires (SHO) qui peuvent devenir graves. Si ces symptômes deviennent importants, le traitement de fertilité doit être arrêté et vous devez recevoir un traitement à l'hôpital.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES IMPORTANTES, LEUR FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE SI ELLES SE PRODUISENT				
Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou votre pharmacien
		Seulement si importants	Dans tous les cas	
<b>Très fréquents</b>	Mal de tête	✓		
	Saignements vaginaux/Spotting	✓		
	Inflammation au site d'injection	✓		
	Douleur abdominale	✓		
	Nausée	✓		
<b>Fréquents</b>	Infection des voies respiratoires supérieures	✓		
	Pharyngite	✓		
	Bouffées vasomotrices	✓		
	Ballonnement abdominal	✓		
	Avortement spontané		✓	
	Stimulation excessive des ovaires		✓	

**RÉACTIONS INDÉSIRABLES IMPORTANTES, LEUR FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE SI ELLES SE PRODUISENT**

		Consultez votre médecin ou votre pharmacien	
	Douleur menstruelle	✓	
	Fatigue	✓	
	Symptômes apparentés à ceux de la grippe	✓	
	Étourdissements	✓	
	Vomissements	✓	
	Douleur dorsale	✓	
	Douleur pelvienne	✓	
	Kystes ovariens (au début du traitement)	✓	
	Douleur ou réaction au site d'injection	✓	
<b>Fréquence Inconnue</b>	Inconfort abdominal	✓	
	Sudation excessive	✓	
	Réactions allergiques	✓	
	Désordres du sommeil	✓	
	Vision brouillée	✓	
	Démangeaisons	✓	
	Éruption cutanée	✓	
	Angioœdème (enflure sous-cutanée)	✓	
	Augmentation du volume des ovaires	✓	
	Spotting entre les menstruations	✓	
	Modifications de l'humeur	✓	
	Réduction de la libido	✓	
	Essoufflement		✓
	Déficit visuel	✓	
	Menstruations abondantes, prolongées et/ou irrégulières	✓	
	Sécheresse vulvo-vaginale	✓*	
Douleur pendant les relations sexuelles	✓		
Faiblesse	✓		

**RÉACTIONS INDÉSIRABLES IMPORTANTES, LEUR FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE SI ELLES SE PRODUISENT**

	Consultez votre médecin ou votre pharmacien	
Spasmes musculaires	✓	
Douleur articulaire	✓	
Douleur mammaire	✓	
Rougeur au site d'injection	✓	
Gain de poids	✓	

\*Ces réactions indésirables sont prévisibles en association avec l'action de suppression hormonale de DECAPEPTYL

*Cette liste de réactions indésirables n'est pas exhaustive. Si vous subissez une réaction indésirable imprévue pendant que vous prenez DECAPEPTYL, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.*

**ENTREPOSAGE**

DECAPEPTYL doit être conservé au réfrigérateur entre les températures de 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler. Conservez DECAPEPTYL dans son contenant original pour le protéger de la lumière. Garder hors de la vue et de la portée des enfants.

**SIGNALEMENT DE RÉACTIONS INDÉSIRABLES POSSIBLES**

**Vous pouvez signaler les réactions indésirables possiblement associées à l'utilisation d'un produit de Santé au Programme de vigilance du Canada par l'une des trois façons suivantes :**

- **Faites un signalement en ligne au [www.healthcanada.gc.ca/medeffect](http://www.healthcanada.gc.ca/medeffect)**
- **Appelez sans frais au 1-866-234-2345**
- **Remplissez un formulaire de signalement de Canada Vigilance et envoyez-le par :**
  - télécopieur sans frais au 1-866-678-6789 ou par
  - courrier à : Programme Canada Vigilance Santé Canada  
Comptoir postal 0701D  
Ottawa, ON K1A 0K9

**Des étiquettes Port Payé, les formulaires de signalement de Canada Vigilance et les guides de signalement des réactions indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffect<sup>MC</sup> Canada au [www.healthcanada.gc.ca/medeffect](http://www.healthcanada.gc.ca/medeffect).**

**NOTA : Si vous avez besoin de renseignements sur le traitement de votre réaction indésirable, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le programme Canada Vigilance ne dispense pas de conseils médicaux.**

## RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES

Ce document ainsi que la monographie du produit ont été préparé pour les professionnels de la santé et sont disponibles auprès du commanditaire Ferring Inc., au numéro 1-800-263-4057.

Ce dépliant a été préparé par Ferring Inc.



Ferring Inc.  
200 boulevard Yorkland  
Suite 800  
North York, Ontario M2L 5C1

Dernière révision : juillet 2012.