

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
21 octobre 2015****DECAPEPTYL LP 11,25 mg, poudre et solvant pour suspension injectable**

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

Laboratoire IPSEN PHARMA

DCI	pamoate de triptoréline
Code ATC (2013)	L02AE04 (analogue de la GnRH)
Motif de l'examen:	Extension d'indication
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« Puberté précoce centrale (avant 8 ans chez la fille, avant 10 ans chez le garçon) »

SMR	Important
ASMR	DECAPEPTYL LP 11,25mg n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres analogues de la GnRH.
Place dans la stratégie thérapeutique	DECAPEPTYL LP 11,25 mg est un traitement de première intention de la puberté précoce centrale (avant 8 ans chez la fille et avant 10 ans chez le garçon) au même titre que les autres analogues de la GnRH disposant de cette indication.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Date initiale : 25/06/1996 (procédure nationale) ; Extension d'indication : 09/02/2015 (cf. tableau face/face en annexe pour les modifications de RCP relatives à cette extension d'indication).
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

Il s'agit d'une demande d'inscription de la spécialité DECAPEPTYL LP 11,25 mg (pamoate de triptoréline) sur les listes des spécialités remboursables aux assurés sociaux et agréées aux collectivités dans l'extension d'indication : « traitement de la puberté précoce centrale avant 8 ans chez la fille, avant 10 ans chez le garçon ».

Pour information, DECAPEPTYL LP 3 mg dispose déjà de cette indication, pour laquelle la Commission a attribué un SMR important¹.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

- « Cancer de la prostate :

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.

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). »**

¹ Cf. dernier avis de renouvellement du 27/04/2011.

04 POSOLOGIE (CF. RCP)

« Puberté précoce centrale :

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

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

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

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

La puberté précoce est une maladie rare qui se caractérise par l'apparition de signes de puberté avant l'âge de 8 ans chez la fille, et avant l'âge de 10 ans chez le garçon. Les pubertés précoces centrales sont dues à l'activation prématurée, lésionnelle ou idiopathique, de l'axe hypothalamo-hypophysaire et sont à différencier des pubertés précoces périphériques provoquées par une sécrétion périphérique de stéroïdes sexuels. Cette affection, environ 10 fois plus fréquente chez les filles que chez les garçons, est idiopathique chez 80 à 95 % des filles alors que chez le garçon, une tumeur est retrouvée près d'une fois sur deux. Cliniquement, la puberté précoce entraîne un développement pubertaire prématuré, une accélération de la vitesse de croissance et de la maturation osseuse^{2 3 4}.

La prise en charge des pubertés précoces centrales repose sur la prescription d'analogues de la GnRH, cependant leur prescription n'est systématique que devant une puberté précoce évolutive et notamment si la taille adulte est compromise. En cas de puberté précoce d'origine organique un traitement local de la lésion selon ses caractéristiques (radiothérapie, chimiothérapie), ou une abstention thérapeutique avec surveillance doit être envisagé en priorité^{2 5 6 7 8}.

Plusieurs analogues de la GnRH ont l'AMM dans le traitement de la puberté précoce centrale : ENANTONE LP 3,75 mg, GONAPEPTYL LP 3,25 mg et DECAPEPTYL LP 3mg disposent de cette indication en traitement mensuel, et ENANTONE LP 11,25mg en traitement trimestriel.

² Société Française d'endocrinologie. Item 38 – Puberté normale et pathologique.

³ Carel JC et al. Precocious puberty and statural growth. Hum Reprod Update 2004; 10: 135-47

⁴ Carel JC et al. Precocious puberty. N Engl J Med 2008; 358: 2366-77.

⁵ Carel et al. Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children. Pediatrics 2009; 123: e752-62.

⁶ Fuqua J. Treatment and outcomes of precocious puberty: an update. J Clin Endocrinol Metab 2013; 98: 2198-207

⁷ Mul D et al. The use of GnRH agonists in precocious puberty. Eur J Endocrinol 2008; 159: S3-S8

⁸ Bertelloni S et al. Current pharmacotherapy of central precocious puberty by GnRH analogs: certainties and uncertainties. Expert Opin Pharmacother 2013; 14: 1627-39

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	Indication	Date de l'avis	SMR	Prise en charge Oui/non
ENANTONE LP 3,75 mg et 11,25 mg (leuproléine) <i>Takeda</i>	Traitement de la puberté précoce centrale avérée (avant 8 ans chez la fille, avant 10 ans chez le garçon).	Dernier renouvellement : 22/07/2015	Important	Oui
GONAPEPTYL LP 3,25 mg (triptoréline) <i>Ferring</i>	Traitement de la puberté précoce centrale avérée (avant 8 ans chez la fille, avant 10 ans chez le garçon).	Dernier renouvellement : 01/07/2015	Important	Oui
DECAPEPTYL LP 3mg (triptoréline) <i>Ipsen Pharma</i>	Traitement de la puberté précoce centrale (avant 8 ans chez la fille, avant 10 ans chez le garçon).	Dernier renouvellement : 27/04/2011	Important	Oui

06.2 Autres technologies de santé

Sans objet.

► Conclusion

Les comparateurs cités sont tous cliniquement pertinents.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	AMM		PRISE EN CHARGE		
	Date	Indication	Oui/non	Populations	
Italie	12/08/2013	Puberté précoce centrale (avant 8 ans chez la fille, avant 10 ans chez le garçon).	Oui	Celle de l'AMM	
Chypre	19/11/2009		Oui		
Lettonie	31/08/2012		Oui		
Royaume-Uni	02/05/2006		Oui		
Estonie	19/09/2012		Oui		
Lituanie	16/01/2013		Oui		
Slovaquie	14/02/2008		Oui		
Pologne	14/02/2013		Oui		
République Tchèque	21/11/2007		Oui		
Irlande	27/06/2006		Oui		
Luxembourg	06/08/2007		Oui		
Portugal	24/02/2005		Oui		
Grèce	18/03/2009		Oui		
Slovénie	21/11/2007		Non		/
Belgique	01/03/2007		Oui		Puberté précoce centrale avant 8 ans chez la fille et avant 9 ans chez le garçon
Roumanie	28/05/2014		Oui		Avant 8 ans chez la fille et avant 9-10 ans chez le garçon avec un protocole de validation du remboursement

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

08.1 Efficacité

Le laboratoire a déposé les résultats issus de 4 études non comparatives. Parmi ces 4 études, 3 ont été réalisées avec de l'acétate de triptoréline, ces dernières ne seront pas détaillées puisqu'il s'agit d'un principe actif différent de celui contenu dans la spécialité DECAPEPTYL (pamoate de triptoréline). Les résultats de la quatrième étude sont rapportés ci-dessous :

8.1.1 Etude 2-54-52014-143

	Etude 2-54-52014-143 (non publiée)
Objectif principal de l'étude	Evaluer l'efficacité et la tolérance du pamoate de triptoréline LP 11,25 mg chez des enfants atteints de puberté précoce.
Méthode	Etude de phase III non comparative.
Population étudiée	Enfants atteints de puberté précoce (avant 8 ans chez la fille et 10 ans chez le garçon).
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none">- âge des filles <9 ans à l'inclusion ;- âge des garçons <10 ans à l'inclusion ;- avoir un pic de LH > 5 UI/l après test de stimulation à la GnRH.
Déroulement de l'étude	Deux injections de triptoréline LP 11,25mg en IM à 3 mois d'intervalle. Les patients pouvaient ensuite entrer dans une phase de suivi jusqu'à 4 ans (en cours)
Critère de jugement principal	Nombre d'enfant répondeurs au 3 ^{ème} mois de traitement défini comme le nombre de patients qui ne présentent pas de pic de LH (≤ 3 UI/l) après test de stimulation à la GnRH.
Parmi les critères de jugement secondaires	<ul style="list-style-type: none">- Nombre d'enfant répondeurs au 6^{ème} mois de traitement.- Suppression du pic FSH suite au test de stimulation à la GnRH au 3^{ème} et 6^{ème} mois de traitement.- Différences des taux d'hormones sexuelles (estradiol et testostérone) entre l'inclusion et le 3^{ème} et 6^{ème} mois de traitement.
Taille de l'échantillon	37 enfants inclus (36 filles, 1 garçon).
Populations d'analyse	Population ITT : tout patient inclus et ayant reçu une dose de traitement, n=37. Population ITTm : tout patient inclus avec au moins un résultat disponible après test à la GnRH à 3 mois de traitement, n=34. Population PP : population per protocole, n=32.
Analyse statistique	L'étude a testé l'hypothèse nulle selon laquelle la proportion de répondeurs obtenue était ≤ 70 % et l'hypothèse alternative selon laquelle la proportion de répondeurs obtenue était ≥ 90 %. L'analyse était basée sur la méthode développée par A' Hern : la valeur seuil permettant de rejeter l'hypothèse nulle était fixée à 31 patients répondeurs, avec un risque unilatéral alpha (α) de 2,2 %. L'analyse principale a été conduite en intention de traiter (ITT).

RESULTATS :

1) Critère principal :

Au 3^{ème} mois de traitement, le pourcentage de patients avec un taux de LH ≤ 3 UI/l après test de stimulation à la GnRH a été de 83,8% IC 95% = [68,0 ; 93,8] dans la population ITT. L'hypothèse nulle formulée dans le protocole (pourcentage de répondeurs ≥ 90 %) ne peut donc pas être rejetée (cf. tableau ci-dessous pour l'ensemble des résultats).

Population	Pourcentage de répondeurs au 3 ^{ème} mois de traitement	IC 95%
ITT (<i>donnée manquante = échec</i>)	83,8 % (31/37)	[68,0 ; 93,8]
ITTm	91,2 % (31/34)	[71,2 ; 95,5]
PP	93,8 % (30/32)	[79,2 ; 99,2]

2) Parmi les critères secondaires :

Pourcentage de répondeurs à 6 mois :

A 6^{ème} mois de traitement, le pourcentage de patients avec un taux de LH \leq 3 UI/l après test de stimulation à la GnRH a été de 83,8 % (31/37) IC 95% = [71.2 ; 95.5] dans la population ITT.

Suppression du pic FSH suite au test de stimulation à la GnRH au 3ème et 6ème mois de traitement :

A l'inclusion le taux moyen de FSH après test de stimulation à la GnRH était de $11,84 \pm 3,23$ UI/L (n=37), à 3 mois de traitement il était de $2,26 \pm 2,5$ UI/L (n=34) et à 6 mois de traitement il était de $2,34 \pm 1,65$ UI/L (n=35).

Différences des taux d'hormones sexuelles (estradiol et testostérone) entre l'inclusion et le 3ème et 6ème mois de traitement :

A l'inclusion, 61,1% (22/36) des filles avaient un taux d'estradiol \leq 20 pg/ml, cette proportion est passée à 97,1% (33/34) au 3^{ème} et 6^{ème} mois.

Chez le garçon, le taux moyen de testostérone est passé de 2,0 ng/ml à l'inclusion à 0,12 ng/ml au 3^{ème} mois et 0,16 ng/ml au 6^{ème} mois.

08.2 Tolérance/Effets indésirables

8.2.1 Données issues de l'étude 2-54-52014-143

Sur les 37 enfants inclus, 13 ont eu au moins un événement indésirable (EI) dont un seul a été considéré comme grave (fracture du pied). Aucun EI n'a entraîné l'arrêt du traitement pendant l'étude. Les EI rapportés les plus fréquents ont été des douleurs abdominales (n=4), des bouffées de chaleur (n=2) et des douleurs au point d'injection (n=2).

8.2.2 Données issues du RCP (pour cette d'indication)

Comme avec les autres agonistes de la GnRH, les effets indésirables liés au traitement par la triptoréline les plus fréquemment observés au cours des essais cliniques étaient dus aux effets pharmacologiques attendus. Ces effets incluaient des saignements vaginaux pouvant être de faible intensité (spotting).

Les effets indésirables suivants ont été rapportés. Ils sont considérés comme au moins possiblement liés au traitement par la triptoréline. La fréquence de ces effets indésirables peut être classée comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$). Aucune fréquence ne peut être appliquée aux effets indésirables rapportés après la commercialisation. Ils sont donc rapportés avec la mention « fréquence indéterminée ».

<u>Classes de systèmes d'organes</u>	<u>Très fréquent</u>	<u>Fréquent</u>	<u>Peu fréquent</u>	<u>Fréquence indéterminée</u>
Affections du système immunitaire			<i>Hypersensibilité</i>	<i>Choc anaphylactique (rapporté chez l'adulte)</i>
Troubles du métabolisme et de la nutrition			<i>Obésité</i>	
Affections psychiatriques			<i>Troubles de l'humeur</i>	<i>Dépression</i>
Affections du système nerveux		<i>Céphalée</i>		
Affections oculaires			<i>Défauts visuels</i>	
Affections vasculaires		<i>Bouffées de chaleur</i>		<i>Hypertension</i>

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			<i>Epistaxis</i>	
Affections gastro-intestinales		<i>Douleur abdominale</i>	<i>Vomissements Constipation Nausées</i>	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			<i>Prurit Urticaire Eruption cutanée Acné</i>	
Affections musculo-squelettiques et systémiques			<i>Cervicalgie</i>	<i>Myalgie</i>
Affections des organes de reproduction et du sein	<i>Saignements vaginaux incluant des saignements vaginaux légers (spotting)</i>		<i>Douleur mammaire</i>	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		<i>Réaction au site d'injection (Incluant douleur au site d'injection, érythème au site d'injection, inflammation au site d'injection)</i>	<i>Malaise</i>	
Investigations		<i>Poids augmenté</i>		<i>Augmentation de la prolactinémie</i>

8.2.3 Données issues du PSUR

Le laboratoire a déposé les données du PSUR entre le 01/04/2011 et le 31/03/2012 contenant des données sur les enfants traités par du pamoate de triptoréline pour une puberté précoce centrale puisque DECAPEPTYL LP 3mg est déjà inscrit dans cette indication.

Au total, sur cette période 46 événements indésirables sont survenus chez 17 enfants traités par du pamoate de triptoréline LP 3mg pour une puberté précoce.

08.3 Résumé & discussion

L'efficacité du pamoate de triptoréline LP 11,25 mg dans le traitement de la puberté précoce centrale a principalement été évaluée dans une étude non comparative dont l'objectif a été de d'analyser le pourcentage de patients répondeurs au traitement par pamoate de triptoréline défini comme ceux ayant un pic LH ≤ 3 UI/l après un test de stimulation à la GnRH 3 mois après la première injection.

Sur les 37 patients inclus, 83,8% (IC 95% = [68,0 ; 93,8]) avaient une suppression du pic LH (≤ 3 UI/l) en réponse au test de stimulation à la GnRH au 3^{ème} mois de traitement. Bien que l'hypothèse formulée a priori d'un pourcentage de répondeurs supérieur à 90% n'ait pas été validée et malgré le faible niveau de preuve général de cette étude, l'utilisation ancienne des analogues de la GnRH a établi l'efficacité de ces spécialités dans cette pathologie. Dans la littérature, il est en effet rapporté un pourcentage de répondeurs aux analogues de la GnRH (suppression du pic de LH après stimulation à la GnRH) entre 80 et 100%^[5 - 9]. De plus, le pamoate de triptoréline LP en traitement mensuel dosé à 3mg ainsi que d'autres analogues de la GnRH en traitement mensuel ou trimestriel disposent déjà de cette indication (cf. paragraphe 6.1).

⁹ Chiocca E et al. Central Precocious puberty: treatment with triptorelin 11.25 mg. Scientific World Journal. 2012; 2012: 583751

Concernant la tolérance, le profil de sécurité connu pour cette spécialité ne semble pas être modifié. Des saignements vaginaux, des céphalées, des bouffées de chaleurs, et des réactions au site d'injection figurent parmi les effets indésirables les plus souvent rapportés.

08.4 Programme d'études

Néant.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Stratégie thérapeutique :

La prise en charge des pubertés précoces centrales repose sur la prescription d'analogues de la GnRH. Toutefois leur utilisation est jugée nécessaire uniquement lorsque la pathologie est susceptible d'entraîner :

- des manifestations pubertaires d'évolution rapide et/ou très précoce ;
- une avance de la maturation osseuse de plus de 2 ans ;
- un pronostic de taille inférieure à 150 cm chez la fille et 165 cm chez le garçon ;
- un impact négatif sur le développement psychologique de l'enfant due à l'apparition précoce de signes pubertaires ^{2 [5-8]}.

Si initié, le traitement par un analogue de la GnRH peut être poursuivi jusqu'à l'âge normal de la puberté (un traitement jusqu'à l'âge de 11 ans permettrait un bénéfice maximal sur la taille adulte⁴). En cas de puberté précoce centrale d'origine organique, un traitement local de la lésion selon leurs caractéristiques (radiothérapie, chimiothérapie), ou une abstention thérapeutique avec surveillance doit être envisagé en priorité ^{2 [5-8]}.

Les analogues de la GnRH disposant d'une AMM en France sont : ENANTONE LP 3,75 mg, GONAPEPTYL LP 3,25 mg et DECAPEPTYL LP 3 mg en traitement mensuel, et ENANTONE LP 11,25mg en traitement trimestriel. A ce jour, il n'existe pas de données suffisantes permettant de recommander préférentiellement un traitement mensuel ou trimestriel ^{5 6 8 10}. Il peut être cependant préconisé d'instaurer un traitement mensuel et de passer à un traitement trimestriel une fois la maladie stabilisée ^{7; 11}.

Place de DECAPEPTYL LP 11,25mg dans la stratégie thérapeutique :

DECAPEPTYL LP 11,25 mg est un traitement de première intention de la puberté précoce centrale (avant 8 ans chez la fille et avant 10 ans chez le garçon) au même titre que les autres analogues de la GnRH disposant de cette indication.

¹⁰ Bertelloni S et al. Central precocious puberty: short-term comparative data of treatment with monthly or long-acting three months depot triptorelin. J Pediatr Endocrinol Metab 2007; 20 : 297-305

¹¹ Bajpai et al. Contemporary issues in precocious puberty. Indian J Endocrinol Metab. 2011; 15: S172-9

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

010.1 Service Médical Rendu

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

▶ Intérêt de santé publique :

La puberté précoce centrale est une maladie rare dont l'incidence exacte en France n'est pas connue à ce jour. Bien que ne mettant pas en jeu le pronostic vital, la puberté précoce peut être responsable d'une altération de la qualité de vie et d'un handicap chez les patients les plus sévères. Par ailleurs, l'apparition précoce de signes pubertaires peut avoir des conséquences sur le développement psychologique et un impact négatif sur la vie sociale de l'enfant. Toutefois, en termes de santé publique, le poids associé à la puberté précoce est considéré comme faible au regard du nombre de cas de cette maladie rare.

L'amélioration de la qualité de la prise en charge des maladies rares et donc de la puberté précoce constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre d'une priorité établie (plan national maladies rares 2011-2014).

De par son efficacité, il est attendu un impact modéré de DECAPEPTYL LP 11,25 mg sur la morbidité chez ces patients. Par ailleurs, l'administration trimestrielle de cette spécialité pourrait avoir un impact positif sur l'organisation des soins par rapport à une administration mensuelle. Toutefois, cet impact n'a pas été démontré.

DECAPEPTYL LP 11,25 mg est donc susceptible d'apporter une réponse supplémentaire au besoin de santé publique identifié.

Ainsi, la spécialité DECAPEPTYL LP 11,25 mg présente un intérêt pour la santé publique. Cet intérêt est faible.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par DECAPEPTYL LP 11,25 mg est important dans le traitement de la puberté précoce centrale (avant 8 ans chez la fille, avant 10 ans chez le garçon).

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « traitement de la puberté précoce centrale (avant 8 ans chez la fille, avant 10 ans chez le garçon) » et aux posologies de l'AMM.

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

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

DECAPEPTYL LP 11,25mg n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres analogues de la GnRH.

010.3 Population cible

La puberté précoce centrale est une maladie rare, estimée 10 fois plus fréquente chez la fille que chez le garçon. Il n'existe pas à ce jour de registre ou de donnée épidémiologique permettant de déterminer l'incidence et la prévalence de la puberté précoce centrale en France.

Il est rapporté dans la littérature une prévalence estimée de la maladie de 0,2 % des filles et < 0,05% des garçons¹². Cela correspondrait à un maximum de 8 500 cas en France, cependant tous ne relèvent pas d'un traitement par analogue de le GnRH.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnement

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

¹² Teilmann G et al. Prevalence and incidence of precocious pubertal development in Denmark: an epidemiologic study based on nation registres. *Pediatric* 2005; 116: 1323-28.

ANNEXE :

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

Rubriques	Ancien RCP	Nouvel RCP
4.1. Indications thérapeutiques	<ul style="list-style-type: none"> • Cancer de la prostate <p>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. 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.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Endométriose à localisation génitale et extragénitale (du stade I au stade IV) <p>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.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Cancer de la prostate <p>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. 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.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Endométriose à localisation génitale et extragénitale (du stade I au stade IV) <p>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.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Puberté précoce centrale (avant 8 ans chez la fille, avant 10 ans chez le garçon).
4.2. Posologie et mode d'administration	[...]	<p>[...]</p> <ul style="list-style-type: none"> • Puberté précoce centrale : <p>Le traitement des enfants par la triptoréline doit se faire sous la surveillance générale d'un endocrino-pédiatre, d'un pédiatre ou d'un endocrinologue ayant une expertise dans le traitement de la puberté précoce centrale. Enfants de plus de 20 kg de poids corporel : une injection intramusculaire de DECAPEPTYL LP 11,25 mg administrée tous les 3 mois. Le traitement doit être arrêté vers l'âge physiologique de la puberté chez les garçons et les filles et il est recommandé de ne pas poursuivre le traitement chez les filles ayant un âge osseux supérieur à 12 ans. Chez les garçons, il existe peu de données disponibles concernant l'âge osseux optimal pour arrêter le traitement. Toutefois, il est recommandé d'arrêter le traitement chez les garçons ayant un âge osseux de 13-14 ans.</p>
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 LP 11,25 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>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 LP 11,25 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>Des cas de troubles de l'humeur y compris des dépressions ont été rapportés. Les patients qui souffrent de dépression doivent faire l'objet d'un suivi adapté pendant le traitement.</p> <p>DECAPEPTYL LP 11,25 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>La prudence est requise chez les patients traités par des anticoagulants en raison du risque potentiel d'hématome au site d'injection.</p> <p><u>Cancer de la prostate</u> [...] L'inhibition prolongée de la sécrétion androgénique qu'elle soit induite par orchidectomie bilatérale ou par administration d'analogue de la GnRH est associée à un risque élevé de perte osseuse et peut conduire à une ostéoporose et à un risque accru de fracture osseuse. [...]</p>	<p>Des cas de troubles de l'humeur y compris des dépressions ont été rapportés. 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 LP 11,25 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>La prudence est requise chez les patients traités par des anticoagulants en raison du risque potentiel d'hématome au site d'injection.</p> <p><u>Cancer de la prostate</u> [...] L'inhibition prolongée de la sécrétion androgénique qu'elle soit induite par orchidectomie bilatérale ou par administration d'analogue de la GnRH est associée à un risque élevé de perte osseuse et peut conduire à une ostéoporose et à un risque accru de fracture osseuse.</p> <p><u>Le traitement par suppression androgénique peut provoquer un allongement de l'intervalle QT.</u> Chez les patients ayant des antécédents ou présentant des facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT et chez les patients traités par un médicament susceptible de prolonger l'intervalle QT (voir rubrique 4.5), le médecin devra évaluer le rapport bénéfice/risque, y compris le risque de torsades de pointe, avant l'initiation d'un traitement par DECAPEPTYL. [...]</p> <p><u>Puberté précoce centrale</u> Le traitement des enfants avec une tumeur cérébrale évolutive doit faire l'objet d'une évaluation individuelle attentive du rapport bénéfices risques. Au cours du premier mois de traitement chez les filles, la stimulation ovarienne initiale suivie par la diminution des taux des œstrogènes induites par le traitement, peuvent conduire, au cours du premier mois, à des saignements vaginaux d'intensité légère ou modérée. A l'arrêt du traitement, le développement pubertaire reprend. Les données relatives à la fertilité des patientes traitées par les analogues de la GnRH pendant l'enfance sont encore limitées. Chez la plupart des filles, des règles régulières commencent environ 1 an après la fin du traitement. DECAPEPTYL L.P. 11,25 mg, n'est pas indiqué dans les pubertés précoces faiblement évolutives, spontanément régressives, les pubertés partielles (prémature thélarche et pubarche), et lors des menstruations isolées associées ou non à un développement mammaire avec réponse inconstante au test au LHRH et présence de kystes fonctionnels de l'ovaire. Les pseudo-pubertés précoces (hyperplasie ou tumeur des glandes surrénales ou des gonades) et les pubertés précoces indépendantes des gonadotrophines</p>
--	--

		<p>(testotoxicose, hyperplasie familiale des cellules de Leydig) devront être exclues. Le traitement par les agonistes de la GnRH peut entraîner une diminution de la densité minérale osseuse (DMO). Toutefois, après l'arrêt du traitement, le bilan ultérieur de la masse osseuse est préservé et le pic de croissance de la masse osseuse à la fin de la puberté ne semble pas être affecté par le traitement.</p> <p>Une épiphysiolyse de la hanche peut se produire après l'arrêt du traitement. Il se pourrait que ce soit consécutif à l'affaiblissement du cartilage de conjugaison en raison des faibles concentrations en œstrogène 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>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>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>Etant donné qu'un traitement par suppression androgénique peut provoquer un allongement de l'intervalle QT, l'utilisation concomitante de DECAPEPTYL et de médicaments connus pour allonger l'intervalle QT ou de médicaments susceptibles de provoquer des torsades de pointe tels les médicaments antiarythmiques de classe Ia (par exemple : quinidine, disopyramide) ou de classe III (par exemple : amiodarone, sotalol, dofetilide, ibutilide), la méthadone, la moxifloxacine, les antipsychotiques, etc doit être évaluée avec attention (voir rubrique 4.4).</p>																																																
<p>4.8. Effets indésirables</p>	<p>Tolérance générale chez l'homme (voir rubrique 4.4) [...] La fréquence de ces effets indésirables peut être classée comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; 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="322 1054 1191 1358"> <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>[...]</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Affections psychiatriques</td> <td></td> <td></td> <td>Dépression Insomnie Irritabilité Sautes d'humeur</td> <td>Etat confusionnel Baisse de l'activité Humeur euphorique</td> <td>Anxiété</td> </tr> </tbody> </table>	Classes de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée	[...]						Affections psychiatriques			Dépression Insomnie Irritabilité Sautes d'humeur	Etat confusionnel Baisse de l'activité Humeur euphorique	Anxiété	<p>Tolérance générale chez l'homme (voir rubrique 4.4) [...] La fréquence de ces effets indésirables peut être classée comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; 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="1218 1054 2087 1358"> <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>[...]</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Affections psychiatriques</td> <td></td> <td>Dépression Changements d'humeur</td> <td>Dépression Insomnie Irritabilité Sautes d'humeur</td> <td>Etat confusionnel Baisse de l'activité Humeur euphorique</td> <td>Anxiété</td> </tr> <tr> <td>[...]</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Affections cardiaques</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>Allongement de</td> </tr> </tbody> </table>	Classes de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée	[...]						Affections psychiatriques		Dépression Changements d'humeur	Dépression Insomnie Irritabilité Sautes d'humeur	Etat confusionnel Baisse de l'activité Humeur euphorique	Anxiété	[...]						Affections cardiaques					Allongement de
Classes de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée																																													
[...]																																																		
Affections psychiatriques			Dépression Insomnie Irritabilité Sautes d'humeur	Etat confusionnel Baisse de l'activité Humeur euphorique	Anxiété																																													
Classes de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée																																													
[...]																																																		
Affections psychiatriques		Dépression Changements d'humeur	Dépression Insomnie Irritabilité Sautes d'humeur	Etat confusionnel Baisse de l'activité Humeur euphorique	Anxiété																																													
[...]																																																		
Affections cardiaques					Allongement de																																													

[...]					
Affections gastro-intestinales		Nausée	Douleur abdominale Constipation Diarrhée Vomissements	Distension abdominale Bouche sèche Dysgueusia Flatulence	
[...]					
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Douleur musculosquelettique Extrémités douloureuses	Arthralgie Crampe musculaire Faiblesse musculaire Myalgie	Raideur articulaire Gonflement articulaire Raideur musculosquelettique Ostéoarthrite	Douleur osseuse
[...]					
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Fatigue Erythème au site d'injection Inflammation au site d'injection Douleur au site d'injection Réaction au site d'injection	Léthargie Douleur Frissons Somnolence	Douleur thoracique Dystasie Syndrome pseudo-grippal Fièvre	Malaise
[...]					
[...]					
Tolérance générale chez la femme (voir rubrique 4.4)					
[...]					
Classes de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Fréquence indéterminée		
[...]					
Affections psychiatriques	Troubles du sommeil Troubles de		Dépression Anxiété Etat confusionnel		

						l'intervalle QT (voir rubrique 4.4 et 4.5)
[...]						
Affections gastro-intestinales		Nausée	Douleur abdominale Constipation Diarrhée Vomissements	Distension abdominale Bouche sèche Dysgueusia Dysgueusia Flatulence		
[...]						
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Douleur musculosquelettique Musculo-squelettique Extrémités douloureuses	Arthralgie Crampe musculaire Faiblesse musculaire Myalgie	Raideur articulaire Gonflement articulaire Raideur musculosquelettique Ostéoarthrite	Douleur osseuse	
[...]						
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Fatigue Erythème au site d'injection Inflammation au site d'injection Douleur au site d'injection Réaction au site d'injection Edème	Léthargie Douleur Frissons Somnolence	Douleur thoracique Dystasie Syndrome pseudo-grippal Fièvre	Malaise	
[...]						
[...]						
Tolérance générale chez la femme (voir rubrique 4.4)						
[...]						
Classes de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Fréquence indéterminée			
[...]						
Affections psychiatriques	Troubles du sommeil Troubles de		Dépression	Anxiété Etat confusionnel		

<table border="1"> <tr> <td data-bbox="315 164 539 188"></td> <td data-bbox="539 164 757 188">l'humeur</td> <td data-bbox="757 164 974 188"></td> <td data-bbox="974 164 1189 188"></td> </tr> <tr> <td colspan="4" data-bbox="315 188 1189 220">[...]</td> </tr> </table>		l'humeur			[...]				<table border="1"> <tr> <td data-bbox="1211 164 1435 188"></td> <td data-bbox="1435 164 1653 188">l'humeur</td> <td data-bbox="1653 164 1870 188"></td> <td data-bbox="1870 164 2085 188"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="1211 188 1435 220"></td> <td data-bbox="1435 188 1653 220">Changements d'humeur</td> <td data-bbox="1653 188 1870 220"></td> <td data-bbox="1870 188 2085 220"></td> </tr> </table>		l'humeur				Changements d'humeur																										
	l'humeur																																								
[...]																																									
	l'humeur																																								
	Changements d'humeur																																								
<p>[...]</p>	<p>[...]</p> <p>Tolérance générale chez l'enfant (voir rubrique 4.4) Comme avec les autres agonistes de la GnRH, les effets indésirables liés au traitement par la triptoréline les plus fréquemment observés au cours des essais cliniques étaient dus aux effets pharmacologiques attendus. Ces effets incluaient des saignements vaginaux pouvant être de faible intensité (spotting). Les effets indésirables suivants ont été rapportés. Ils sont considérés comme au moins possiblement liés au traitement par la triptoréline. 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 data-bbox="1211 687 1397 759">Classes de systèmes d'organes</th> <th data-bbox="1397 687 1547 759">Très fréquent</th> <th data-bbox="1547 687 1697 759">Fréquent</th> <th data-bbox="1697 687 1879 759">Peu fréquent</th> <th data-bbox="1879 687 2051 759">Fréquence indéterminée</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="1211 759 1397 863">Affections du système immunitaire</td> <td></td> <td></td> <td data-bbox="1697 759 1879 863">Hypersensibilité</td> <td data-bbox="1879 759 2051 863">Choc anaphylactique (rapporté chez l'adulte)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1211 863 1397 935">Troubles du métabolisme et de la nutrition</td> <td></td> <td></td> <td data-bbox="1697 863 1879 935">Obésité</td> <td></td> </tr> <tr> <td data-bbox="1211 935 1397 983">Affections psychiatriques</td> <td></td> <td></td> <td data-bbox="1697 935 1879 983">Troubles de l'humeur</td> <td data-bbox="1879 935 2051 983">Dépression</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1211 983 1397 1054">Affections du système nerveux</td> <td></td> <td data-bbox="1547 983 1697 1054">Céphalée</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td data-bbox="1211 1054 1397 1110">Affections oculaires</td> <td></td> <td></td> <td data-bbox="1697 1054 1879 1110">Défauts visuels</td> <td></td> </tr> <tr> <td data-bbox="1211 1110 1397 1158">Affections vasculaires</td> <td></td> <td data-bbox="1547 1110 1697 1158">Bouffées de chaleur</td> <td></td> <td data-bbox="1879 1110 2051 1158">Hypertension</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1211 1158 1397 1264">Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</td> <td></td> <td></td> <td data-bbox="1697 1158 1879 1264">Epistaxis</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Classes de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée	Affections du système immunitaire			Hypersensibilité	Choc anaphylactique (rapporté chez l'adulte)	Troubles du métabolisme et de la nutrition			Obésité		Affections psychiatriques			Troubles de l'humeur	Dépression	Affections du système nerveux		Céphalée			Affections oculaires			Défauts visuels		Affections vasculaires		Bouffées de chaleur		Hypertension	Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Epistaxis	
Classes de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée																																					
Affections du système immunitaire			Hypersensibilité	Choc anaphylactique (rapporté chez l'adulte)																																					
Troubles du métabolisme et de la nutrition			Obésité																																						
Affections psychiatriques			Troubles de l'humeur	Dépression																																					
Affections du système nerveux		Céphalée																																							
Affections oculaires			Défauts visuels																																						
Affections vasculaires		Bouffées de chaleur		Hypertension																																					
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Epistaxis																																						

		Affections gastro-intestinales		Douleur abdominale	Vomissements Constipation Nausées	
		Affections de la peau et du tissu sous-cutané			Prurit Urticaire Eruption cutanée Acné	
		Affections musculo-squelettiques et systémiques			Cervicalgie	Myalgie
		Affections des organes de reproduction et du sein	Saignements vaginaux incluant des saignements vaginaux légers (spotting)		Douleur mammaire	
		Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Réaction au site d'injection (Incluant douleur au site d'injection, érythème au site d'injection, inflammation au site d'injection)	Malaise	
		Investigation		Poids augmenté		Augmentation de la prolactinémie
Des saignements vaginaux peuvent survenir dans le mois qui suit la première injection.						

		<p>Déclaration des effets indésirables suspectés</p> <p>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</p>
5.1. Propriétés pharmacodynamiques	[...]	<p>[...]</p> <p>Population pédiatrique - puberté précoce</p> <p>L'inhibition de l'hyperactivité gonadotrope hypophysaire se manifeste, dans les deux sexes, par la suppression de la sécrétion d'œstradiol ou de testostérone, par l'abaissement du pic de LH et par une amélioration du rapport âge statural/âge osseux.</p> <p>La stimulation gonadique initiale peut être responsable de légères hémorragies génitales nécessitant le recours à un traitement par l'acétate de médroxyprogestérone ou de cyprotérone.</p>
6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation	<p>[...]</p> <p>PREPARATION DU PATIENT AVANT RECONSTITUTION DU MEDICAMENT Patient allongé, fesse désinfectée.</p> <p>La présence de bulles au dessus du lyophilisat est un aspect normal du produit.</p> <p>Casser le haut de l'ampoule (point face à soi). Prélever le solvant dans la seringue.</p> <p>Oter la capsule verte du flacon de poudre.</p> <p>Remonter l'aiguille au dessus du niveau du liquide (sans la retirer du flacon).</p> <p>Agiter le temps nécessaire à l'obtention d'un mélange homogène.</p> <p>Vérifier l'absence d'agglomérats avant de prélever la suspension (en cas</p>	<p>[...]</p> <p>1-PREPARATION DU PATIENT AVANT RECONSTITUTION DU MEDICAMENT Patient allongé, fesse désinfectée.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Préparer le patient en désinfectant le muscle fessier au site d'injection. Cette étape doit être réalisée en premier car la suspension doit être injectée immédiatement après la reconstitution. <p>2-PREPARATION DE L'INJECTION</p> <p>La présence de bulles au dessus du lyophilisat est un aspect normal du produit.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sortez l'ampoule contenant le solvant. Si une partie de la solution est bloquée dans le haut de l'ampoule, le tapoter afin de la faire descendre dans le corps de l'ampoule. • Sortez le flacon contenant la poudre. La poudre éventuellement accumulée en haut du flacon doit être ramenée au fond du flacon par tapotement. • Retirer le capuchon en plastique du flacon. • Visser une aiguille sur la seringue. Ne pas retirer le capuchon de l'aiguille à ce stade. • Casser le haut de l'ampoule (en positionnant le point face à soi). • Prélever le solvant dans la seringue. Retirer le capuchon de l'aiguille. Insérer l'aiguille dans l'ampoule et prélever la totalité du solvant dans la seringue. • Oter la capsule verte du flacon de poudre. Enfoncer verticalement l'aiguille au travers du bouchon en plastique du flacon. Injecter le solvant lentement, de façon à, si possible, rincer toute la partie supérieure du flacon. • Remonter l'aiguille au dessus du niveau du liquide (sans la retirer du flacon) et reconstituer la suspension en balançant doucement le flacon horizontalement. • Agiter le temps nécessaire à l'obtention d'un mélange d'une suspension homogène et laiteuse. • Vérifier l'absence d'agglomérats avant de prélever la suspension (en cas d'agglomérats poursuivre l'agitation jusqu'à complète homogénéisation).

	<p>d'agglomérats poursuivre l'agitation jusqu'à complète homogénéisation). Prélever la totalité du mélange (sans retourner le flacon).</p> <p>Enlever l'aiguille utilisée pour la reconstitution et adapter l'autre aiguille sur la seringue (visser complètement).</p> <p>INJECTION INTRAMUSCULAIRE DU MEDICAMENT Injecter le produit immédiatement dans le muscle fessier.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Prélever la totalité du mélange (sans retourner le flacon). • Quand la suspension est homogène, descendre l'aiguille et aspirer toute la suspension dans la seringue (sans retourner le flacon). Une petite quantité de suspension restera dans le flacon et devra être éliminée. Un excès de poudre et de solvant est prévu lors de la fabrication pour autoriser cette perte lors de la préparation de la seringue. • Enlever l'aiguille utilisée pour la reconstitution et adapter l'autre aiguille sur la seringue en la saisissant par l'embout coloré. Fixer l'autre aiguille sur la seringue (visser complètement). • Enlever le capuchon de l'aiguille. • Amorcer l'aiguille en vidant l'air contenu dans la seringue immédiatement avant l'injection. <p>3-INJECTION INTRAMUSCULAIRE DU MEDICAMENT</p> <ul style="list-style-type: none"> • Injecter le produit immédiatement dans le muscle fessier. Pour éviter que la suspension précipite, injecter immédiatement dans le muscle fessier préalablement désinfecté.
10. Date de mise à jour du texte	04/05/2011	04/05/2011-09/02/2015