

MONOGRAPHIE

^{Pr}LUPRON[®]
Acétate de leuprolide injectable

5 mg/mL

^{Pr}LUPRON DEPOT[®]
Acétate de leuprolide pour suspension à effet prolongé
Seringues à double compartiment préremplies contenant des microsphères lyophilisées stériles
7,5 mg/seringue (libération prolongée [SR] sur 1 mois), 22,5 mg/seringue (libération prolongée
[SR] sur 3 mois) et 30,0 mg/seringue (libération prolongée [SR] sur 4 mois)

Analogue de l'hormone de libération des gonadotrophines

Corporation AbbVie
8401, route Transcanadienne
Saint-Laurent (QC) Canada H4S 1Z1

Date de l'approbation initiale :
le 11 mars 1999

Date de la dernière révision :
le 27 août 2013

Date de révision :
le 3 janvier 2018

N° de contrôle : 210907

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE	4
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
EFFETS SECONDAIRES	10
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	18
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	19
SURDOSAGE	22
ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	23
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	26
INSTRUCTIONS DE MANIPULATION PARTICULIÈRES	26
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	27
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	29
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	29
ÉTUDES CLINIQUES	30
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	41
TOXICOLOGIE	45
RÉFÉRENCES	52
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DU PATIENT.....	55
^{PR} LUPRON®	55
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DU PATIENT.....	59
^{PR} LUPRON DEPOT®	59

PrLUPRON

Acétate de leuprolide injectable

PrLUPRON DEPOT

Acétate de leuprolide pour suspension à effet prolongé

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants
LUPRON		
sous-cutanée	Flacon multidose / 5 mg/mL	acide acétique, alcool benzylique, chlorure de sodium et hydroxyde de sodium
LUPRON DEPOT		
intramusculaire	<p>seringue à double compartiment préremplie contenant des microsphères lyophilisées stériles / 7,5 mg (libération prolongée [SR] sur 1 mois)</p> <p>seringue à double compartiment préremplie contenant des microsphères lyophilisées stériles / 22,5 mg (libération prolongée [SR] sur 3 mois)</p> <p>seringue à double compartiment préremplie contenant des microsphères lyophilisées stériles / 30,0 mg (libération prolongée [SR] sur 4 mois)</p>	<p>carboxyméthylcellulose sodique, copolymère des acides DL-lactique et glycolique, D-mannitol, gélatine, acide acétique glacial et polysorbate 80</p> <p>carboxyméthylcellulose sodique, D-mannitol, acide acétique glacial, acide polylactique et polysorbate 80</p> <p>carboxyméthylcellulose sodique, D-mannitol, acide acétique glacial, acide polylactique et polysorbate 80</p> <p><i>La liste complète des ingrédients figure à la rubrique FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.</i></p>

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

LUPRON (acétate de leuprolide injectable) et LUPRON DEPOT (acétate de leuprolide pour suspension à effet prolongé) sont indiqués pour :

- le traitement palliatif du cancer avancé (stade D₂) de la prostate, sensible aux hormones sexuelles.

LUPRON DEPOT doit être administré sous la surveillance d'un professionnel de la santé.

Gériatrie (personnes > 65 ans) :

La majorité des patients étudiés dans le cadre des études cliniques sur LUPRON et LUPRON DEPOT étaient âgés de 65 ans et plus (voir **ÉTUDES CLINIQUES**).

Pédiatrie (personnes < 18 ans) :

LUPRON DEPOT à 22,5 mg (SR sur 3 mois) et à 30,0 mg (SR sur 4 mois) ne sont pas indiqués chez l'enfant. L'emploi de LUPRON DEPOT chez les enfants est abordé dans la monographie de LUPRON DEPOT à 3,75 mg et à 7,5 mg relative à la puberté précoce d'origine centrale.

Femmes (> 18 ans) :

LUPRON DEPOT à 22,5 mg (SR sur 3 mois) et à 30,0 mg (SR sur 4 mois) ne sont pas indiqués chez la femme. L'emploi de LUPRON DEPOT chez la femme est abordé dans la monographie de LUPRON DEPOT à 3,75 mg et à 11,25 mg relative à l'endométriose.

CONTRE-INDICATIONS

- LUPRON (acétate de leuprolide injectable) et LUPRON DEPOT (acétate de leuprolide pour suspension à effet prolongé) sont contre-indiqués chez les patients présentant une hypersensibilité à ce médicament ou à des nonapeptides semblables, à l'un de ses ingrédients non médicinaux ou à des composants du contenant. Des cas isolés d'anaphylaxie ont été signalés. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, consulter la rubrique **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.
- LUPRON et LUPRON DEPOT sont contre-indiqués chez les femmes enceintes ou qui risquent de le devenir. Lorsqu'on a administré des doses d'essai de 0,00024, de 0,0024 et de 0,024 mg/kg (soit de 1/300 à 1/3 de la dose de 3,75 mg de LUPRON DEPOT administrée chez l'humain) à des lapines au jour 6 de la gestation, LUPRON DEPOT a occasionné une augmentation, liée à la dose, des anomalies fœtales graves. Par contre, des études semblables effectuées chez la rate n'ont pas permis de montrer d'augmentation des anomalies fœtales. On a observé une augmentation de la mortalité fœtale et une diminution du poids des fœtus aux deux doses les plus élevées de LUPRON DEPOT chez les lapines et à la dose la plus élevée (0,024 mg/kg) chez les rates. La mortalité fœtale est une conséquence logique des modifications hormonales que suscite ce produit. Ainsi, il

est donc possible qu'il se produise un avortement spontané s'il est administré pendant la grossesse.

Les patientes traitées par LUPRON et LUPRON DEPOT doivent utiliser des méthodes de contraception non hormonales.

- On ignore si le leuprolide passe dans le lait maternel; LUPRON et LUPRON DEPOT sont donc contre-indiqués chez les patientes qui allaitent.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions impératives

- LUPRON et LUPRON DEPOT doivent être prescrits par un médecin qualifié qui a de l'expérience dans l'emploi de l'hormonothérapie dans le traitement du cancer de la prostate. LUPRON et LUPRON DEPOT doivent être administrés sous la supervision d'un professionnel de la santé. Les effets secondaires suivants ont été jugés significatifs du point de vue clinique :
 - Augmentation passagère du taux de testostérone accompagnée de symptômes cliniques chez des hommes atteints du cancer de la prostate. Voir **Généralités**.
 - Ostéoporose. Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien/métabolisme, Variations de la densité osseuse.**

Généralités

Comme tout autre agoniste de l'hormone de libération des gonadotrophines (GnRH ou LH-RH), LUPRON (acétate de leuprolide injectable) et LUPRON DEPOT (acétate de leuprolide pour suspension à effet prolongé) entraînent une augmentation passagère du taux sérique de testostérone pendant les premières semaines du traitement. Les patients peuvent présenter une exacerbation des symptômes ou de nouveaux symptômes, dont les suivants : ostéalgies, neuropathie, hématurie ou obstruction urétérale ou vésicale. Des cas de compression de la moelle épinière qui peut contribuer à la survenue d'une paralysie accompagnée ou non de complications fatales ont été signalés avec des agonistes de la GnRH. En présence d'une compression de la moelle épinière ou d'une insuffisance rénale attribuable à une obstruction urétérale, il convient de traiter ces complications de la manière habituelle.

Les patients qui présentent des lésions vertébrales métastatiques et (ou) une obstruction des voies urinaires doivent faire l'objet d'une surveillance étroite au début du traitement par l'acétate de leuprolide.

Des rapports postcommercialisation ont fait état de convulsions chez des patients recevant de l'acétate de leuprolide. Parmi ces patients, on retrouvait des femmes et des enfants, des patients ayant des antécédents de convulsions, d'épilepsie, de troubles cérébrovasculaires, d'anomalies ou de tumeurs du système nerveux central ainsi que des patients qui recevaient en concomitance des médicaments ayant été associés à des convulsions, tels que le bupropion et les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS). Des cas de convulsions ont également été signalés chez des patients en l'absence des conditions précitées.

Les patients allergiques à l'alcool benzylique, excipient liquide utilisé dans LUPRON, risquent de présenter des symptômes d'hypersensibilité, en général locaux, qui se traduisent par un érythème et une induration au point d'injection.

Carcinogénèse et mutagenèse

On a réalisé des études de carcinogénicité d'une durée de deux ans avec des rats et des souris. Chez les rats, on a observé 24 mois après l'administration de fortes doses quotidiennes du médicament par voie sous-cutanée (de 0,6 à 4 mg/kg/jour) une augmentation, liée à la dose, des cas d'hyperplasie et d'adénomes bénins de l'hypophyse. En outre, également chez les rats, on a observé une augmentation significative, mais non liée à la dose, des cas d'adénomes des îlots de Langerhans chez les femelles et d'adénomes des cellules de Leydig chez les mâles (la plus forte incidence a été observée dans le groupe ayant reçu une faible dose). Chez les souris, l'administration de doses allant jusqu'à 60 mg/kg/jour pendant deux ans n'a pas provoqué d'anomalies hypophysaires secondaires à la prise du médicament.

On a traité des patients par l'acétate de leuprolide à des doses pouvant atteindre 10 mg/jour pour une période allant jusqu'à trois ans et 20 mg/jour pendant deux ans. Aucun des patients traités n'a accusé de signes d'anomalies hypophysaires.

Dans le cadre d'études de mutagénicité, on a évalué l'acétate de leuprolide à l'aide de systèmes portant sur des bactéries et des mammifères. Aucune de ces études n'a mis en évidence le pouvoir mutagène du leuprolide (voir **TOXICOLOGIE**).

Appareil cardiovasculaire

On a signalé un risque accru d'infarctus du myocarde, de mort subite d'origine cardiaque et d'accident cérébrovasculaire en association avec l'emploi d'agonistes de la GnRH chez des hommes. Ce risque et tout facteur de risque cardiovasculaire doivent être évalués avec soin avant de choisir un traitement pour un patient atteint du cancer de la prostate. Il faut surveiller l'apparition de signes et symptômes évocateurs d'une maladie cardiovasculaire chez les patients qui reçoivent un agoniste de la GnRH et, le cas échéant, ces derniers doivent être pris en charge selon les pratiques cliniques courantes (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire**).

Effet sur l'intervalle QT/QTc

Le traitement antiandrogénique peut allonger l'intervalle QT/QTc (corrigé) à l'ECG. Les médecins doivent évaluer si les bienfaits du traitement antiandrogénique l'emportent sur le risque potentiel d'allongement de cet intervalle chez les patients présentant le syndrome du QT long congénital, un déséquilibre électrolytique ou une insuffisance cardiaque congestive ou chez ceux prenant des antiarythmiques de classe IA (p. ex., quinidine, procaïnamide), de classe III (p. ex., amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide) ou de classe IC (p. ex., flécaïnide, propafénone).

Dans une étude comparative avec traitement actif et à répartition aléatoire visant à comparer l'acétate de leuprolide à 7,5 mg à un antagoniste de la GnRH chez des patients atteints du cancer de la prostate, on a réalisé et évalué des électrocardiogrammes périodiques. Dans la cohorte recevant l'acétate de leuprolide, on a signalé un allongement moyen de l'intervalle QTcF (corrigé selon la méthode de Fridericia) de 17 msec par rapport aux valeurs de départ. Le pourcentage de sujets chez qui l'on a observé des allongements maximums de l'intervalle QTcF de plus de 30 à moins de 60 msec et d'au moins 60 msec était de 41 et de 4 %, respectivement.

Dépendance/tolérance

On n'a signalé aucun cas de pharmacodépendance avec l'acétate de leuprolide.

Système endocrinien/métabolisme

Variations de la densité osseuse

On peut s'attendre à une diminution de la densité minérale osseuse avec l'emploi prolongé d'un agoniste de la GnRH. Le traitement antiandrogénique a été associé à des risques accrus d'ostéoporose et de fractures. Le risque de fracture augmente en fonction de la durée du traitement antiandrogénique. Par conséquent, on doit envisager d'évaluer le risque d'ostéoporose et d'assurer une prise en charge appropriée de cette maladie conformément aux pratiques cliniques et aux lignes directrices chez les patients soumis à ce type de traitement.

Chez les patients présentant d'importants facteurs de risque de diminution du contenu minéral osseux et (ou) de la masse osseuse, tels que la consommation régulière d'alcool et (ou) de tabac, des antécédents familiaux présumés ou marqués d'ostéoporose ou une utilisation à long terme de médicaments pouvant réduire la masse osseuse, comme les anticonvulsivants ou les corticostéroïdes, l'administration d'acétate de leuprolide peut entraîner un risque supplémentaire. Chez ces patients, il faut évaluer soigneusement le rapport risques-avantages avant de commencer le traitement par LUPRON ou LUPRON DEPOT.

Hypogonadisme

L'administration à long terme d'acétate de leuprolide entraîne la suppression de la sécrétion de gonadotrophines hypophysaires et de la production d'hormone sexuelle ainsi que l'apparition de symptômes cliniques d'hypogonadisme. On a constaté que ces changements étaient réversibles à

l'arrêt du traitement. Cependant, il n'a pas encore été établi si les symptômes cliniques d'hypogonadisme provoqué étaient réversibles chez tous les patients.

Diminution de la tolérance au glucose

On a signalé une diminution de la tolérance au glucose ou un risque accru de diabète chez des hommes qui recevaient un traitement antiandrogénique. Il faut donc mesurer périodiquement la glycémie chez les patients traités par LUPRON ou LUPRON DEPOT et encore plus souvent chez les patients diabétiques.

Système sanguin

L'anémie est une conséquence physiologique connue de la suppression de la sécrétion de testostérone. L'évaluation du risque de survenue d'anémie et la prise en charge de celle-ci conformément aux pratiques cliniques et aux lignes directrices courantes doivent être envisagées.

Foie/voies biliaires/pancréas

Le comportement pharmacocinétique du médicament chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique, biliaire ou pancréatique n'a pas été établi.

Des rapports postcommercialisation ont fait état de cas de lésions hépatiques graves (dont certains mortels) et un lien de cause à effet avec le traitement par l'acétate de leuprolide a été soupçonné. Une augmentation du taux d'alanine aminotransférase (ALT ou SGPT) a été observée chez des patients ayant reçu LUPRON DEPOT dans le cadre d'études cliniques. Il faut envisager de surveiller la fonction hépatique chez les patients traités par LUPRON ou LUPRON DEPOT.

Psychiatrie

Comme pour d'autres médicaments de cette classe, des modifications de l'humeur, y compris la dépression, ont été signalées avec LUPRON et LUPRON DEPOT (voir **EFFETS SECONDAIRES, Effets secondaires du médicament durant les études cliniques**). On a rapporté des idées suicidaires et des tentatives de suicide (voir **EFFETS SECONDAIRES, Effets secondaires du médicament signalés après la commercialisation**). Il convient d'informer les patients de la possibilité de l'apparition ou de l'aggravation d'une dépression pendant le traitement par LUPRON ou LUPRON DEPOT.

Rein

Le comportement pharmacocinétique du médicament chez les patients souffrant d'insuffisance rénale n'a pas été établi.

Populations particulières

Femmes enceintes

LUPRON et LUPRON DEPOT à 7,5 mg (SR sur 1 mois), à 22,5 mg (SR sur 3 mois) et à 30,0 mg (SR sur 4 mois) décrits dans la présente monographie ne sont pas indiqués chez la femme. L'emploi de LUPRON DEPOT chez la femme est abordé dans la monographie de LUPRON DEPOT à 3,75 mg et à 11,25 mg relative à l'endométriose.

Femmes qui allaitent

LUPRON et LUPRON DEPOT à 7,5 mg (SR sur 1 mois), à 22,5 mg (SR sur 3 mois) et à 30,0 mg (SR sur 4 mois) décrits dans la présente monographie ne sont pas indiqués chez la femme. L'emploi de LUPRON DEPOT chez la femme est abordé dans la monographie de LUPRON DEPOT à 3,75 mg et à 11,25 mg relative à l'endométriose.

Enfants (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité de LUPRON DEPOT à 22,5 mg (SR sur 3 mois) et à 30,0 mg (SR sur 4 mois) n'ont pas été établies chez l'enfant. Consulter la monographie relative à la puberté précoce d'origine centrale pour connaître l'innocuité et l'efficacité de LUPRON et de LUPRON DEPOT dans le traitement de la puberté précoce d'origine centrale de l'enfant.

Personnes âgées (> 65 ans)

Dans le cadre des études cliniques portant sur l'emploi de LUPRON et de LUPRON DEPOT dans le traitement du cancer de la prostate, la majorité des sujets étudiés étaient âgés de 65 ans et plus. Les indications reflètent donc le comportement pharmacocinétique, l'innocuité et l'efficacité de LUPRON et de LUPRON DEPOT chez cette population de patients.

Surveillance et épreuves de laboratoire

La réponse au traitement par LUPRON et LUPRON DEPOT doit être évaluée en mesurant les taux sériques de la testostérone, de l'antigène prostatique spécifique (APS) et de la phosphatase acide prostatique. Chez la plupart des patients, les taux de testostérone ont augmenté au-delà des valeurs de départ pendant la première semaine; à la fin de la deuxième semaine, ils étaient revenus aux valeurs de départ ou à un taux plus faible. Pendant l'étude sur LUPRON DEPOT à 30,0 mg (SR sur 4 mois), on a observé des taux caractéristiques de la castration après deux à quatre semaines; ces taux ont ensuite été maintenus chez la plupart des patients (45/49) pendant toute la période où ils ont continué à recevoir leurs injections (voir **ÉTUDES CLINIQUES**).

On peut se servir de la scintigraphie osseuse pour surveiller les effets de l'acétate de leuprolide sur les lésions osseuses et du toucher rectal, de l'échographie et (ou) de la tomographie par ordinateur pour en évaluer les effets sur les lésions prostatiques.

On peut également utiliser l'urographie intraveineuse, l'échographie ou la tomodensitométrie pour diagnostiquer ou évaluer l'uropathie obstructive.

Il est recommandé de mesurer régulièrement les taux sériques de testostérone et d'APS, particulièrement dans le cas des patients qui n'ont pas encore présenté la réponse clinique ou biochimique prévue au traitement. Il est important de se rappeler que les résultats des mesures des taux de testostérone sont fonction de la méthode de mesure utilisée. Il est donc souhaitable de connaître le type et le degré de précision de la méthode de mesure pour prendre des décisions cliniques et thérapeutiques appropriées.

Par ailleurs, il faut évaluer les facteurs de risque initiaux de maladies cardiovasculaires. Les patients recevant LUPRON ou LUPRON DEPOT doivent aussi faire l'objet d'une surveillance périodique des facteurs de risque ainsi que des signes et symptômes de maladies cardiovasculaires. En outre, il est recommandé de réaliser un ÉCG initial et de mesurer les taux sériques initiaux de potassium, de calcium et de magnésium. Une surveillance des tracés ÉCG et des électrolytes sériques durant le traitement doit également être envisagée chez les patients à risque de déséquilibre électrolytique et d'allongement de l'intervalle QTc.

La glycémie et (ou) l'hémoglobine glycosylée (HbA1c) doivent être mesurées périodiquement chez les patients traités par LUPRON ou LUPRON DEPOT et encore plus souvent chez les patients diabétiques (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien/métabolisme, Diminution de la tolérance au glucose.**).

Il faut envisager de surveiller la fonction hépatique chez les patients traités par LUPRON ou LUPRON DEPOT.

EFFETS SECONDAIRES

Aperçu des effets secondaires du médicament

Dans les études cliniques, on a observé habituellement, chez les patients n'ayant pas subi d'orchidectomie, une hausse initiale du taux sérique de testostérone au cours de la première semaine du traitement.

Cette hausse s'accompagnait parfois d'une aggravation des signes et symptômes, et particulièrement d'une exacerbation de l'ostéalgie (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). Dans certains cas, à l'insuffisance rénale transitoire s'associaient la confusion mentale, l'arthralgie, des nausées et des vomissements. Dans tous les cas, on a poursuivi le traitement par l'acétate de leuprolide, et les symptômes ont régressé en une à deux semaines.

La possibilité d'une exacerbation des signes et symptômes durant les premières semaines de traitement doit être prise en considération chez les patients présentant des métastases vertébrales et (ou) une uropathie obstructive grave qui, si elles s'aggravent, peuvent entraîner des troubles neurologiques comme la faiblesse et (ou) la paresthésie temporaires des membres inférieurs ou l'accentuation des symptômes urinaires, tels l'hématurie et l'obstruction urinaire.

On a fait état dans des rapports postcommercialisation de cas de pneumopathie interstitielle qui est apparue à des moments variables dans le temps chez des patients traités par l'acétate de leuprolide. Bien qu'aucun lien direct de cause à effet entre le traitement par l'acétate de leuprolide et la pneumopathie interstitielle n'ait été établi en relation avec le traitement du cancer de la prostate, il faudrait envisager l'interruption du traitement par l'acétate de leuprolide afin de permettre la disparition potentielle de la pneumopathie interstitielle.

Effets secondaires du médicament durant les études cliniques

Puisque les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets secondaires qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets secondaires à un médicament qui sont tirés d'études cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

LUPRON et LUPRON DEPOT à 7,5 mg (SR sur 1 mois), à 22,5 mg (SR sur 3 mois) et à 30,0 mg (SR sur 4 mois)

Les effets secondaires généraux suivants, ayant un lien possible ou probable avec les médicaments à l'étude, ont été signalés chez $\geq 5\%$ des patients qui recevaient LUPRON (acétate de leuprolide injectable) ou LUPRON DEPOT (acétate de leuprolide pour suspension à effet prolongé) à 7,5 mg, à 22,5 mg ou à 30,0 mg dans le cadre des études cliniques. Les réactions qui ont été jugées non liées au médicament ont été exclues.

Dans le cadre de deux études cliniques sur LUPRON, on a signalé les effets secondaires suivants : bouffées de chaleur (49 à 55 %), impuissance et diminution de la libido (3 à 10 %), réactions au point d'injection, ecchymoses et érythème (4 à 15 %), atrophie des testicules et des organes génitaux (7 à 13 %) et éruptions prurigineuses (3 %).

Le **tableau 1** présente les effets secondaires signalés chez $\geq 5\%$ des patients qui recevaient LUPRON DEPOT.

Tableau 1. Incidence (%) des effets secondaires généraux ayant un lien possible ou probable avec les médicaments à l'étude et signalés chez $\geq 5\%$ des patients qui recevaient LUPRON DEPOT à 7,5 mg (1 injection par mois), LUPRON DEPOT à 22,5 mg (1 injection tous les trois mois) ou LUPRON DEPOT à 30,0 mg (1 injection tous les quatre mois)

	LUPRON DEPOT à 7,5 mg (SR sur 1 mois) n = 56 (%) Étude M85-097	LUPRON DEPOT à 22,5 mg (SR sur 3 mois)¹ Patients non orchidectomisés n = 94 (%) Études M91-583 et M91-653	LUPRON DEPOT à 30,0 mg (SR sur 4 mois) Patients non orchidectomisés n = 49 (%) Étude M93-013	LUPRON DEPOT à 30,0 mg (SR sur 4 mois) Patients orchidectomisés n = 24 (%) Étude M93-012²
Organisme entier				
Asthénie	3 (5,4)	7 (7,4)	6 (12,2)	1 (4,2)
Syndrome grippal			6 (12,2)	0 (0,0)
Douleur généralisée	4 (7,1)	25 (26,6)	16 (32,7)	1 (4,2)
Céphalées		6 (6,4)	5 (10,2)	1 (4,2)
Réaction au point d'injection		13 (13,8)	4 (8,2)	9 (37,5)
Appareil cardiovasculaire				
Bouffées de chaleur / sudation*	33 (58,9)	55 (58,5)	23 (46,9)	2 (8,3)
Appareil digestif				
Nausées/vomissements	3 (5,4)			
Troubles gastro-intestinaux		15 (16,0)	5 (10,2)	3 (12,5)
Troubles métaboliques et nutritionnels				
Déshydratation			4 (8,2)	0 (0,0)
Œdème	7 (12,5)		4 (8,2)	5 (20,8)
Appareil locomoteur				
Troubles articulaires		11 (11,7)	8 (16,3)	1 (4,2)
Myalgie			4 (8,2)	0 (0,0)
Système nerveux central/périphérique				
Étourdissements / vertiges		6 (6,4)	3 (6,1)	2 (8,3)
Insomnie / troubles du sommeil		8 (8,5)		
Troubles neuromusculaires		9 (9,6)	3 (6,1)	1 (4,2)
Paresthésie			4 (8,2)	1 (4,2)
Appareil respiratoire				
Dyspnée	3 (5,4)			
Troubles respiratoires		6 (6,4)	4 (8,2)	1 (4,2)
Peau et annexes cutanées				
Réaction cutanée		8 (8,5)	6 (12,2)	0 (0,0)
Appareil génito-urinaire				
Atrophie des testicules*	3 (5,4)	19 (20,2)		
Impuissance*	3 (5,4)	0 (0,0)		

	LUPRON DEPOT à 7,5 mg (SR sur 1 mois) n = 56 (%) Étude M85-097	LUPRON DEPOT à 22,5 mg (SR sur 3 mois) ¹ Patients non orchidectomisés n = 94 (%) Études M91-583 et M91-653	LUPRON DEPOT à 30,0 mg (SR sur 4 mois) Patients non orchidectomisés n = 49 (%) Étude M93-013	LUPRON DEPOT à 30,0 mg (SR sur 4 mois) Patients orchidectomisés n = 24 (%) Étude M93-012 ²
Troubles urinaires		14 (14,9)	5 (10,2)	4 (16,7)

* Effet physiologique attribuable à la diminution du taux de testostérone.

¹ Les effets secondaires signalés avec LUPRON DEPOT à 22,5 mg (SR sur 3 mois) sont tirés de deux études cliniques.

² L'étude M93-012 était une étude clinique multicentrique ouverte conçue pour établir le profil pharmacocinétique de LUPRON DEPOT à 30,0 mg (SR sur 4 mois) à la suite d'une injection intramusculaire unique et pour évaluer l'innocuité de la préparation chez les patients atteints du cancer de la prostate.

Effets secondaires du médicament peu fréquents durant les études cliniques (< 5 %)

Les effets secondaires généraux suivants, ayant un lien possible ou probable avec les médicaments à l'étude, ont été signalés chez moins de < 5 % des patients qui recevaient LUPRON ou LUPRON DEPOT à 7,5 mg (SR sur 1 mois), à 22,5 mg (SR sur 3 mois) ou à 30,0 mg (SR sur 4 mois) dans le cadre des études cliniques. Les réactions qui ont été jugées non liées au médicament ont été exclues.

LUPRON

Appareil cardiovasculaire :	arythmies, insuffisance cardiaque congestive, modifications à l'électrocardiogramme (ECG) et ischémie, hypertension, hypotension, infarctus du myocarde, souffle, phlébite et thrombose, embolie pulmonaire, accès ischémique transitoire et accident cérébrovasculaire;
Système nerveux central et périphérique :	anxiété, vision trouble, étourdissements et sensation de tête légère, céphalées, troubles auditifs, léthargie, troubles de la mémoire, sautes d'humeur, nervosité, engourdissement, paresthésie, neuropathie périphérique, troubles du sommeil, fracture/paralysie spinales, syncope ou voile noir, altération du goût;
Système endocrinien :	sensibilité ou douleurs mammaires, gynécomastie, augmentation de la libido, hypertrophie thyroïdienne;
Appareil digestif :	anorexie, constipation, dysphagie, saignements et malaises gastro-intestinaux, dysfonctionnement hépatique, ulcère gastroduodéal, polypes rectaux;
Système sanguin et lymphatique :	anémie, diminution du nombre de globules blancs;
Système tégumentaire :	cancer de la peau et de l'oreille, sécheresse de la peau, ecchymoses, alopecie, démangeaisons, pigmentation, lésions cutanées;
Appareil locomoteur :	spondylose ankylosante, arthralgie, myalgie, fibrose pelvienne, spasmes;

Appareil respiratoire :	toux, frottement pleural, pneumonie, fibrose pulmonaire, infiltrat pulmonaire, troubles respiratoires, congestion sinusale;
Appareil génito-urinaire :	spasmes de la vessie, hématurie, incontinence, œdème du pénis, douleur prostatique, obstruction urinaire, infection des voies urinaires;
Réactions diverses :	asthénie, dépression, fatigue, fièvre, hypoglycémie, hypoprotéïnémie, augmentation des taux de créatinine et d'azote uréique du sang, infection et inflammation, troubles ophtalmiques, œdème (os temporal).

LUPRON DEPOT à 7,5 mg (SR sur 1 mois)

Appareil cardiovasculaire :	angine, arythmie;
Système nerveux central et périphérique :	insomnie, paresthésie;
Système endocrinien :	gynécomastie, baisse de la libido;
Appareil digestif :	anorexie, diarrhée;
Système tégumentaire :	dermatite, réactions cutanées locales, pousse des poils;
Appareil locomoteur :	ostéalgie, myalgie;
Appareil respiratoire :	dyspnée, hémoptysie;
Appareil génito-urinaire :	dysurie, pollakiurie, miction impérieuse, hématurie, douleur testiculaire;
Réactions diverses :	asthénie, diabète, fièvre et frissons, nodule dur dans la gorge, augmentation de la calcémie, augmentation du taux d'acide urique et d'aspartate aminotransférase (AST ou SGOT) (> 2 fois supérieur au taux normal), gain pondéral;

LUPRON DEPOT à 22,5 mg (SR sur 3 mois)

Organisme entier :	hypertrophie de l'abdomen, fièvre;
Appareil cardiovasculaire :	arythmie, bradycardie, insuffisance cardiaque, hypertension, hypotension, varice;
Système nerveux central et périphérique :	anxiété, illusions, dépression, hypoesthésie, diminution de la libido*, nervosité, paresthésie;
Appareil digestif :	anorexie, ulcère duodéal, augmentation de l'appétit, soif/xérostomie;
Système sanguin et lymphatique :	anémie, lymphœdème;
Troubles métaboliques et nutritionnels :	déshydratation, œdème;
Appareil respiratoire :	épistaxis, pharyngite, épanchement pleural, pneumonie;
Organes des sens :	troubles de la vision, amblyopie, sécheresse oculaire, acouphènes;
Appareil génito-urinaire :	gynécomastie, impuissance*, troubles pénienis,

troubles testiculaires.

* Effet physiologique attribuable à la diminution du taux de testostérone

LUPRON DEPOT à 30,0 mg (SR sur 4 mois)

Organisme entier :	abcès, blessure accidentelle, réaction allergique, kyste, fièvre, œdème généralisé, hernie, douleur cervicale, néoplasie;
Appareil cardiovasculaire :	fibrillation auriculaire, thrombophlébite profonde, hypertension;
Appareil digestif :	anorexie, éructations, hémorragie gastrointestinale, gingivite, hémorragie gingivale, hépatomégalie, augmentation de l'appétit, obstruction intestinale, abcès périodonta;
Système sanguin et lymphatique :	lymphadénopathie;
Troubles métaboliques et nutritionnels :	cicatrisation anormale, hypoxie, perte de poids;
Appareil locomoteur :	crampes aux jambes, fracture pathologique, ptose;
Système nerveux :	troubles de la pensée, amnésie, confusion, convulsions, démence, dépression, insomnie/troubles du sommeil, baisse de la libido [†] , neuropathie, paralysie;
Appareil respiratoire :	asthme, bronchite, hoquet, troubles pulmonaires, sinusite, altération de la voix;
Peau et annexes cutanées :	zona, mélanose;
Appareil génito-urinaire :	cancer de la vessie, épидидymite, impuissance [†] , troubles prostatiques, atrophie des testicules [†] , incontinence urinaire, infections des voies urinaires.

[†] Effets physiologiques attribuable à la diminution du taux de testostérone.

Anomalies des paramètres sanguins et de la biochimie du sang

On a observé des anomalies au niveau de certains paramètres sanguins et de la biochimie du sang, mais la relation entre ces anomalies et l'utilisation du médicament est difficile à évaluer chez cette population.

Les anomalies suivantes ont été observées chez $\geq 5\%$ des patients dans le cadre des études cliniques sur LUPRON DEPOT à 7,5 mg (SR sur 1 mois), à 22,5 mg (SR sur 3 mois) et à 30,0 mg (SR sur 4 mois) :

LUPRON DEPOT à 7,5 mg (SR sur 1 mois)

Augmentation du taux de lactico-déshydrogénase (LDH) (taux > 2 fois supérieur aux valeurs normales); augmentation du taux de phosphatase alcaline (taux > 1,5 fois supérieur aux valeurs normales).

Une étude de phase III, ouverte et multicentrique, d'une durée de 24 semaines, a été effectuée chez des patients atteints d'un cancer de la prostate de stade D2 jamais traités auparavant (Étude M85-097) ayant reçu LUPRON DEPOT à 7,5 mg (SR sur 1 mois) en une injection une fois par mois. Un patient sur 56 (2 %) a présenté une élévation du taux d'aspartate aminotransférase (AST ou SGOT) asymptomatique > 3 fois la limite supérieure de la normale. Ce patient n'a présenté aucune élévation du taux de bilirubine en concomitance. Le taux d'alanine aminotransférase (ALT ou SGPT) n'a pas été mesuré dans le cadre de cette étude.

LUPRON DEPOT à 22,5 mg (SR sur 3 mois)

Augmentation du taux d'azote uréique du sang, hyperglycémie, hyperlipidémie (cholestérol total, cholestérol des lipoprotéines de basse densité [LDL] et triglycérides), hyperphosphatémie, anomalies de la fonction hépatique, augmentation du temps de prothrombine et augmentation du temps de céphaline. Les autres anomalies signalées dans le cadre des épreuves de laboratoire sont les suivantes : diminution du taux de plaquettes, diminution du taux de potassium et augmentation du taux de globules blancs.

LUPRON DEPOT à 30,0 mg (SR sur 4 mois)

On a observé des anomalies au niveau de certains paramètres, mais la relation entre ces anomalies et l'utilisation du médicament est difficile à évaluer chez cette population. Les anomalies suivantes ont été observées chez ≥ 5 % des patients : diminution du taux de bicarbonate, diminution du taux d'hémoglobine, de l'hématocrite et du taux de globules rouges, hyperlipidémie (cholestérol total, cholestérol LDL et triglycérides), diminution du taux de cholestérol des lipoprotéines de haute densité [HDL], éosinophilie, augmentation de la glycémie, augmentation des taux d'enzymes hépatiques (alanine aminotransférase [ALT ou SGPT], aspartate aminotransférase [AST ou SGOT], gammaglutamyl-transpeptidase [GGTP] et lactico-déshydrogénase [LDH]) et augmentation du taux de phosphore. Les autres anomalies signalées dans le cadre des épreuves de laboratoire sont les suivantes : augmentation du taux d'azote uréique du sang et du temps de prothrombine, leucopénie, thrombocytopénie, hyperuricurie et anomalies urinaires.

Voir la rubrique **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**, **Effets du médicament sur les résultats d'épreuves de laboratoire** pour de plus amples renseignements.

Effets secondaires du médicament signalés après la commercialisation

Des cas isolés d'anaphylaxie ont été signalés. Des symptômes s'apparentant aux processus anaphylactoïde et asthmatique ont rarement été signalés.

On a rapporté des idées suicidaires et des tentatives de suicide. Un grand nombre de ces patients, mais pas tous, présentaient des antécédents de dépression ou d'autres maladies psychiatriques.

Apoplexie hypophysaire

Au cours de la surveillance postcommercialisation, de rares cas d'apoplexie hypophysaire (syndrome clinique secondaire à un infarctus de l'hypophyse) ont été signalés à la suite de l'administration d'un analogue de la GnRH. Dans la majorité des cas, on a diagnostiqué un adénome hypophysaire; la majorité des cas d'apoplexie hypophysaire sont survenus dans les deux semaines suivant l'administration de la première dose, certains survenant dans la première heure. Dans ces cas, les symptômes d'apoplexie hypophysaire étaient les suivants : maux de tête soudains, vomissements, troubles visuels, ophtalmoplégie, changement de l'état mental et, parfois, collapsus cardiovasculaire. Des soins médicaux immédiats ont été nécessaires.

Variations de la densité osseuse

Dans la documentation médicale, on décrit des cas de diminution de la densité osseuse survenus chez des hommes ayant subi une orchidectomie ou ayant été traités par un analogue ou agoniste de la GnRH. Au cours d'une étude clinique, 25 hommes atteints d'un cancer de la prostate, dont 12 avaient déjà été traités par l'acétate de leuprolide pendant au moins six mois, ont subi des examens de la densité osseuse parce qu'ils se plaignaient de douleur. Les patients du groupe traités par l'acétate de leuprolide ont présenté des valeurs de la densité osseuse moins élevées que les patients du groupe témoin non traités par ce médicament. Une autre étude de cas, portant sur deux autres hommes, un âgé de 64 ans et l'autre de 70 ans, traités par l'acétate de goséréline, signale un tassement des vertèbres qu'on a attribué à une diminution de la densité osseuse. On peut s'attendre à ce que la castration médicale de longue durée chez l'homme entraîne des effets secondaires sur la densité osseuse.

Pendant la période postcommercialisation, qui inclut l'emploi d'autres formes posologiques (présentations) et d'autres populations de patients, les effets secondaires suivants ont été signalés :

Appareil cardiovasculaire :	arrêt cardiaque, hypotension, infarctus du myocarde et mort subite d'origine cardiaque;
Système nerveux central et périphérique :	convulsions, neuropathie périphérique, fracture/paralysie spinales;
Système sanguin et lymphatique :	diminution du nombre de globules blancs;
Troubles hépatobiliaires :	lésions hépatiques graves (parfois mortelles);

Système tégumentaire :	réactions de photosensibilité, éruptions cutanées, urticaire;
Appareil locomoteur :	symptômes apparentés à la ténosynovite;
Appareil génito-urinaire :	douleur prostatique;
Réactions diverses :	hématome, induration, inflammation, réactions au point d'injection, incluant douleur, abcès stérile;
Appareil respiratoire :	pneumopathie interstitielle, fibrose pulmonaire.

Consulter les monographies de LUPRON et de LUPRON DEPOT relatives à la puberté précoce d'origine centrale et la monographie de LUPRON DEPOT relative à l'endométriiose pour connaître d'autres effets secondaires signalés.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Étant donné que le leuprolide se lie à environ 46 % aux protéines plasmatiques et qu'il est un peptide principalement métabolisé par la peptidase et non par le cytochrome P-450, comme l'ont montré des études spécifiques, on ne s'attend pas qu'il y ait d'interactions médicamenteuses.

Interactions médicament-médicament

Aucune étude de pharmacocinétique portant sur les interactions médicamenteuses n'a été effectuée.

Étant donné que le traitement antiandrogénique peut allonger l'intervalle QTc, l'emploi concomitant d'acétate de leuprolide et de médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc ou capables d'induire des torsades de pointe doit être soigneusement évalué. Ces produits comprennent notamment, mais sans s'y limiter, les suivants : antiarythmiques de classe IA (p. ex., quinidine, disopyramide), de classe III (p. ex., amiodarone, dronedarone, sotalol, dofétilide, ibutilide) ou de classe IC (p. ex., flécaïnide, propafénone), antipsychotiques (p. ex., chlorpromazine), antidépresseurs (p. ex., amitriptyline, nortriptyline), opioïdes (p. ex., méthadone), antibiotiques macrolides et analogues (p. ex., érythromycine, clarithromycine, azithromycine), antibiotiques quinolones (p. ex., moxifloxacine), antimalariens (p. ex., quinine), antifongiques azolés, antagonistes des récepteurs de la 5-hydroxytryptamine (5-HT₃) (p. ex., ondansétron) et agonistes des récepteurs β_2 -adrénergiques (p. ex., salbutamol).

Interactions médicament-aliment

Les interactions entre le médicament et les aliments n'ont pas été établies.

Interactions médicament- plante médicinale

Les interactions entre le médicament et les plantes médicinales n'ont pas été établies.

Effets du médicament sur les résultats d'épreuves de laboratoire

L'administration d'acétate de leuprolide à des doses thérapeutiques provoque la suppression de l'axe hypophysogonadique. La fonction revient habituellement à la normale dans les 4 à 12 semaines après l'arrêt du traitement. Les résultats des épreuves de diagnostic de la fonction hypophysogonadique effectuées pendant le traitement et dans les 4 à 8 semaines suivant l'arrêt du traitement par LUPRON DEPOT (acétate de leuprolide pour suspension à effet prolongé) peuvent être trompeurs.

Comme on peut s'y attendre, l'acétate de leuprolide a un effet sur les valeurs de certains paramètres sériques et urinaires pendant la première semaine de traitement : une élévation des taux d'azote uréique du sang, de créatinine, de phosphatase acide, de testostérone et de dihydrotestostérone est prévisible (voir **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**). Si on administre l'acétate de leuprolide de façon prolongée, ces taux se normalisent, de façon générale, ou s'abaissent sous les valeurs de départ dans le cas de la testostérone, de la dihydrotestostérone et de la phosphatase acide.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

- LUPRON DEPOT (acétate de leuprolide pour suspension à effet prolongé) doit être administré sous la surveillance d'un professionnel de la santé.
- LUPRON DEPOT à 7,5 mg (SR sur 1 mois), à 22,5 mg (SR sur 3 mois) et à 30,0 mg (SR sur 4 mois) administré par voie intramusculaire est conçu de façon à permettre la libération continue de leuprolide pendant un mois, trois mois et quatre mois, respectivement.

REMARQUE — Il faut inspecter les solutions parentérales avant de les administrer, afin de s'assurer qu'elles ne renferment pas de particules et n'ont pas changé de couleur.

Posologie recommandée et ajustement posologique

LUPRON

La dose recommandée de LUPRON (acétate de leuprolide injectable) est de 1 mg (0,2 mL), **administré par voie sous-cutanée en une seule injection quotidienne** (voir **POSOLOGIE ET**

ADMINISTRATION, Administration et RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DU PATIENT).

LUPRON DEPOT

Posologie recommandée de LUPRON DEPOT à 7,5 mg (SR sur 1 mois) : **une injection intramusculaire une fois par mois**, une fois le produit reconstitué à l'aide du solvant spécial (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Administration et RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DU PATIENT**).

Posologie recommandée de LUPRON DEPOT à 22,5 mg (SR sur 3 mois) : **une injection intramusculaire une fois tous les trois mois (12 semaines)**, une fois le produit reconstitué à l'aide du solvant spécial (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Administration et RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DU PATIENT**). En raison de différences dans la libération du produit, une dose fractionnée de la préparation à libération prolongée sur trois mois n'est pas équivalente à une même dose d'une préparation à libération prolongée sur un mois et ne doit donc pas être administrée.

Posologie recommandée de LUPRON DEPOT à 30,0 mg (SR sur 4 mois) : **une injection intramusculaire une fois tous les quatre mois (16 semaines)**, une fois le produit reconstitué à l'aide du solvant spécial (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Administration et RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DU PATIENT**). En raison de différences dans la libération du produit, une dose fractionnée de la préparation à libération prolongée sur quatre mois n'est pas équivalente à une même dose d'une préparation à libération prolongée sur un mois et ne doit donc pas être administrée.

Dose oubliée

LUPRON

Si le patient oublie de pratiquer l'injection à l'heure habituelle, il doit le faire dès que possible le même jour. S'il ne s'en rappelle pas le jour même, alors il ne doit pas s'injecter la dose qu'il a oubliée, mais doit plutôt attendre l'injection suivante. Le patient ne doit pas s'injecter deux doses à la fois.

Le patient ne doit pas cesser de prendre LUPRON même s'il se sent mieux.

LUPRON DEPOT

Il est important de maintenir la réduction du taux de testostérone pour traiter les symptômes d'un cancer de la prostate hormonodépendant. Si un patient manque un rendez-vous et reçoit l'injection quelques jours plus tard, cela ne devrait pas nuire aux bienfaits du traitement; toutefois, recevoir les injections de LUPRON DEPOT selon un horaire régulier constitue une partie importante du traitement.

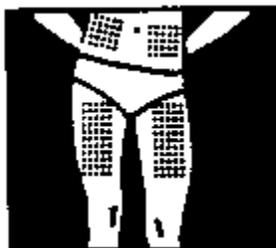
Administration

LUPRON

Comme c'est le cas pour tout médicament administré à long terme par injection, on doit changer périodiquement de point d'injection.

Voici, à titre indicatif, les points d'injection habituels :

SUGGESTION POUR LA ROTATION DES POINTS D'INJECTION



Reconstitution

LUPRON DEPOT

Les microsphères lyophilisées que renferme le compartiment supérieur (près de l'aiguille) de la seringue à double compartiment préremplie doivent être reconstituées comme suit avant l'administration intramusculaire :

En raison de différences dans la libération du produit, une dose fractionnée de la préparation à libération prolongée sur trois ou quatre mois n'est pas équivalente à une même dose d'une préparation à libération prolongée sur un mois et ne doit donc pas être administrée.

LUPRON DEPOT à 7,5 mg (SR sur 1 mois), à 22,5 mg (SR sur 3 mois) et à 30,0 mg (SR sur 4 mois) :

1. La poudre de LUPRON DEPOT doit être inspectée visuellement, et la seringue **NE** doit **PAS ÊTRE UTILISÉE** si les microsphères s'agglutinent ou forment une masse compacte. Une fine couche de poudre sur la paroi de la seringue est cependant normale. Le solvant doit être limpide.
2. Pour préparer l'injection, vissez le piston blanc sur le disque de caoutchouc à l'extrémité de la seringue, jusqu'à ce que le disque commence à tourner.

3. Veillez à bien resserrer l'aiguille en tournant la gaine de l'aiguille dans le sens des aiguilles d'une montre. Ne serrez pas trop.
4. Tenez la seringue en position verticale et faites passer le solvant dans le compartiment se trouvant près de l'aiguille en **POUSSANT LENTEMENT** (de six à huit secondes) le piston jusqu'à ce que le premier disque se trouve vis-à-vis de la ligne bleue au milieu du corps de la seringue.
5. Maintenez la seringue en position verticale. Agitez doucement la seringue pour bien mélanger les microsphères (poudre) et obtenir une suspension homogène. La suspension aura une consistance laiteuse.
6. Si les microsphères adhèrent au disque ou s'agglutinent, tapotez la seringue avec votre doigt pour disperser les microsphères. **N'UTILISEZ PAS** la seringue si une partie de la poudre n'est pas entrée en suspension.
7. Maintenez la seringue en position verticale. De l'autre main, enlevez la gaine de l'aiguille sans la tourner et poussez le piston pour expulser l'air de la seringue.
8. Après la reconstitution, injectez tout le contenu de la seringue par voie intramusculaire. La suspension se dépose très rapidement après la reconstitution; on doit donc administrer LUPRON DEPOT immédiatement après l'avoir reconstitué.

Remarque — Si vous percez accidentellement un vaisseau sanguin et que du sang était aspiré, vous pourriez le voir juste sous le raccord luer, à travers le dispositif de sécurité LuproLoc[®] transparent. Si vous notez la présence de sang, retirez immédiatement l'aiguille de la peau et n'injectez pas le médicament.

9. Après l'injection, retirez l'aiguille de la peau, puis poussez immédiatement vers l'avant la flèche du dispositif de sécurité LuproLoc jusqu'à ce que le dispositif soit entièrement déployé, et que vous entendiez un CLIC.

Bien que la suspension soit stable pendant 24 heures suivant la reconstitution, il faut la jeter si elle n'est pas administrée immédiatement après la reconstitution, étant donné qu'elle ne renferme aucun agent de conservation.

Comme c'est le cas pour tout médicament administré par injection, on doit changer périodiquement de point d'injection.

SURDOSAGE

Pour les mesures à prendre en cas de surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

Chez le rat, l'administration sous-cutanée d'une dose environ 133 fois supérieure à celle recommandée chez l'humain (exprimée en fonction du poids corporel) provoque la dyspnée, une diminution de l'activité et une irritation au point d'injection.

On ne possède pas d'expérience clinique sur les effets d'un surdosage aigu. Le médicament ayant une toxicité aiguë faible chez l'animal, il est peu susceptible d'entraîner des réactions indésirables. On n'a pas observé de différence relativement aux effets secondaires chez des sujets ayant reçu 1 ou 10 mg/jour d'acétate de leuprolide pendant une période allant jusqu'à trois ans, ou 20 mg/jour pendant une période allant jusqu'à deux ans.

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

L'acétate de leuprolide est un nonapeptide synthétique analogue de l'hormone naturelle de libération des gonadotrophines (GnRH ou LH-RH). Cet analogue est plus actif que l'hormone naturelle. Administré selon les indications, l'acétate de leuprolide est un inhibiteur puissant de la sécrétion des gonadotrophines. Sa structure chimique est différente de celle des hormones stéroïdes.

Contrairement aux hormones stéroïdes, l'acétate de leuprolide exerce une action spécifique sur la sécrétion des gonadotrophines hypophysaires et sur l'appareil reproducteur humain.

Cette particularité réduit le risque d'effets secondaires tels la gynécomastie, la thromboembolie, l'œdème et les troubles de la sphère hépatobiliaire.

Pharmacodynamie

Généralités

Des études effectuées chez l'être humain et chez l'animal indiquent que l'administration prolongée d'acétate de leuprolide inhibe la sécrétion des gonadotrophines, après l'avoir d'abord stimulée. Par conséquent, elle supprime la stéroïdogenèse ovarienne ou testiculaire. L'effet thérapeutique de l'acétate de leuprolide dans le traitement des tumeurs hormonodépendantes, telles que le cancer de la prostate, fait suite à la diminution du taux des gonadotrophines sériques et des stéroïdes gonadiques.

L'administration prolongée d'acétate de leuprolide empêche le grossissement des tumeurs (tumeurs prostatiques chez des rats Noble et Dunning, tumeurs mammaires provoquées par le 7-12-diméthylbenz[α]-anthracène [DMBA] chez des rates) et entraîne l'atrophie des organes reproducteurs. Certaines études réalisées avec des animaux semblent indiquer que le leuprolide aurait un autre mécanisme d'action, c'est-à-dire qu'il agirait directement sur les gonades en exerçant un rétrocontrôle négatif sur les récepteurs des gonadotrophines.

Chez l'être humain, l'administration sous-cutanée d'acétate de leuprolide, selon une posologie univoquotidienne, entraîne d'abord une augmentation du taux des hormones lutéinisante (LH) et folliculostimulante (FSH) circulantes, qui se traduit par une hausse passagère de la concentration des stéroïdes gonadiques (testostérone et dihydrotestostérone chez l'homme, œstrone et œstradiol chez la femme non ménopausée). Cependant, l'administration continue de ce médicament réduit le taux de LH et de FSH chez tous les sujets. Chez l'homme, les taux de testostérone diminuent aux taux caractéristiques de la castration; chez la femme non ménopausée, la concentration d'œstrogènes devient aussi faible que chez la femme ménopausée. Cette réduction des taux d'hormones stéroïdes se produit de deux à quatre semaines après le début du traitement et se maintient aussi longtemps qu'on le poursuit. Les taux de testostérone caractéristiques de la castration se sont maintenus jusqu'à cinq ans chez des hommes atteints d'un cancer de la prostate.

Pharmacocinétique

Les injections intramusculaires de LUPRON DEPOT (acétate de leuprolide pour suspension à effet prolongé) à 7,5 mg (SR sur 1 mois), à 22,5 mg (SR sur 3 mois) et à 30,0 mg (SR sur 4 mois) assurent des concentrations plasmatiques d'acétate de leuprolide pendant un, trois et quatre mois, respectivement (voir **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**).

Absorption

On a administré par injection une dose unique de LUPRON DEPOT à 7,5 mg (SR sur 1 mois) à des patients adultes. La concentration plasmatique maximale moyenne du leuprolide atteignait presque 20 ng/mL à quatre heures, puis la concentration a baissé à 0,36 ng/mL à quatre semaines. Toutefois, l'épreuve utilisée pendant l'étude n'a pas permis de distinguer le leuprolide inchangé d'un métabolite inactif. On a rapporté des concentrations plasmatiques indécélables de leuprolide pendant l'administration prolongée de LUPRON DEPOT à 7,5 mg (SR sur 1 mois), mais les taux de testostérone semblaient se maintenir aux taux caractéristiques de la castration.

On a étudié le profil pharmacocinétique de LUPRON DEPOT à 22,5 mg (SR sur 3 mois) chez 23 patients atteints d'un cancer de la prostate qui avaient subi une orchidectomie. Après une injection unique de cette préparation, la concentration plasmatique maximale moyenne du leuprolide atteignait 48,9 ng/mL à quatre heures, puis la concentration a baissé à 0,67 ng/mL à 12 semaines. Le leuprolide semble être libéré à un taux constant après l'atteinte de l'état d'équilibre (au cours de la troisième semaine après l'injection), ce qui a permis la stabilité des concentrations plasmatiques pendant toute la durée de la période de 12 semaines. Les concentrations de leuprolide étaient décelables à toutes les mesures chez tous les patients au cours de cette période de 12 semaines. L'augmentation initiale des concentrations, suivie de la baisse rapide jusqu'à l'état d'équilibre, était semblable au schéma de libération de la préparation à injection mensuelle.

On a administré par injection une dose unique de LUPRON DEPOT à 30,0 mg (SR sur 4 mois) à 16 patients atteints d'un cancer de la prostate qui avaient subi une orchidectomie. La concentration plasmatique moyenne du leuprolide était de 59,3 ng/mL à quatre heures, puis a baissé à 0,30 ng/mL à 16 semaines. Pendant les semaines 3,5 à 16, la concentration plasmatique

moyenne du leuprolide était de $0,44 \pm 0,20$ ng/mL (plage : 0,20 à 1,06). Le leuprolide semble être libéré à un taux constant après l'atteinte de l'état d'équilibre (au cours de la quatrième semaine après l'injection), ce qui a permis la stabilité des concentrations plasmatiques pendant toute la durée de la période de 16 semaines. Toutefois, l'épreuve utilisée pendant l'étude n'a pas permis de distinguer le leuprolide inchangé d'un métabolite inactif. L'augmentation initiale des concentrations, suivie de la baisse rapide jusqu'à l'état d'équilibre, était semblable au schéma de libération des autres préparations à libération prolongée.

Chez les adultes, la biodisponibilité de la solution est semblable, que l'administration soit faite par voie sous-cutanée ou par voie intraveineuse. L'acétate de leuprolide a une demi-vie plasmatique de 2,9 heures (voir **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**).

Distribution

Le volume de distribution moyen du leuprolide à l'état d'équilibre était de 27 L après son administration en bolus par voie intraveineuse à des volontaires masculins sains. La liaison in vitro aux protéines plasmatiques humaines variait de 43 à 49 %.

Métabolisme

Chez des volontaires masculins sains, l'administration d'une dose de 1 mg d'acétate de leuprolide en bolus par voie intraveineuse a révélé que la clairance générale moyenne était de 7,6 L/h. La demi-vie d'élimination terminale était d'environ trois heures, selon un modèle à deux compartiments.

L'administration à des rats et à des chiens de leuprolide radiomarqué au carbone 14 a montré que le leuprolide était métabolisé en peptides inactifs plus petits, un pentapeptide (métabolite I), deux tripeptides (métabolites II et III) et un dipeptide (métabolite IV). Ces fragments peuvent subir un catabolisme ultérieur.

Les concentrations plasmatiques moyennes maximales du principal métabolite (M-I) mesurées chez cinq patients atteints d'un cancer de la prostate ont été atteintes deux à six heures après l'administration, et équivalaient à environ 6 % de la concentration maximale de la molécule mère. Une semaine après l'administration, les concentrations plasmatiques moyennes du M-I égalaient environ 20 % des concentrations de leuprolide.

Excrétion

Après l'administration de LUPRON DEPOT à 3,75 mg (SR sur 1 mois) à trois patients, moins de 5 % de la dose a été récupérée sous forme de molécule mère et de métabolite M-I dans l'urine.

Populations particulières et états pathologiques

Enfants

Aucune étude de pharmacocinétique sur l'acétate de leuprolide n'a été effectuée chez l'enfant.

Personnes âgées

Voir la rubrique **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **Populations particulières**, **Personnes âgées**.

Insuffisance hépatique

Le comportement pharmacocinétique du médicament chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique n'a pas été établi.

Insuffisance rénale

Le comportement pharmacocinétique du médicament chez les patients souffrant d'insuffisance rénale n'a pas été établi.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

LUPRON

Conserver LUPRON (acétate de leuprolide injectable) à 5 mg/mL entre 2 et 8 °C, à l'abri de la lumière. Laisser le produit dans son emballage jusqu'au moment de l'utiliser.

LUPRON DEPOT

Conserver LUPRON DEPOT (acétate de leuprolide pour suspension à effet prolongé) à 7,5 mg (SR sur 1 mois), à 22,5 mg (SR sur 3 mois) et à 30,0 mg (SR sur 4 mois) entre 15 et 25 °C. Craint le gel.

Bien que la suspension soit stable pendant 24 heures suivant la reconstitution, il faut la jeter si elle n'est pas administrée immédiatement après la reconstitution, étant donné qu'elle ne renferme aucun agent de conservation.

INSTRUCTIONS DE MANIPULATION PARTICULIÈRES

Il est très important d'activer le dispositif de sécurité LuproLoc immédiatement après l'injection. Pour ce faire, poussez vers l'avant la flèche du dispositif jusqu'à ce que celui-ci soit entièrement déployé, et que vous entendiez un CLIC (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**, **Administration**, **Reconstitution**).

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

LUPRON

LUPRON (acétate de leuprolide injectable) est offert en flacons multidoses stériles de 2,8 mL destinés à l'administration sous-cutanée. Un flacon renferme 5 mg/mL d'acétate de leuprolide.

LUPRON est offert en nécessaires de 14 jours. Un nécessaire d'administration de 14 jours pour le patient comprend un flacon de LUPRON, 14 seringues et les documents suivants :

Renseignements à l'intention du patient et Instructions d'utilisation.

LUPRON DEPOT

LUPRON DEPOT (acétate de leuprolide pour suspension à effet prolongé) est offert en trois concentrations : 7,5 mg (SR sur 1 mois), 22,5 mg (SR sur 3 mois) et 30,0 mg (SR sur 4 mois).

LUPRON DEPOT à 7,5 mg (SR sur 1 mois), à 22,5 mg (SR sur 3 mois) et à 30,0 mg (SR sur 4 mois) sont offerts en nécessaires uniservices comprenant une seringue à double compartiment préremplie avec aiguille de calibre 23 et les documents suivants : ***Renseignements à l'intention du patient et Instructions spéciales d'utilisation.***

Liste des ingrédients non médicinaux

LUPRON

En plus de l'acétate de leuprolide à 5 mg/mL, le flacon multidose de 2,8 mL contient de l'alcool benzylique comme agent de conservation, du chlorure de sodium pour ajuster la tonicité et de l'eau stérile pour préparations injectables. Le pH peut avoir été ajusté à l'aide d'hydroxyde de sodium et (ou) d'acide acétique.

LUPRON DEPOT à 7,5 mg (SR sur 1 mois)

Le compartiment supérieur (près de l'aiguille) de la seringue à double compartiment préremplie de LUPRON DEPOT à 7,5 mg (SR sur 1 mois) renferme 7,5 mg d'acétate de leuprolide ainsi que les ingrédients non médicinaux suivants : copolymère des acides DL-lactique et glycolique, D-mannitol et gélatine.

Le compartiment inférieur de solvant (près du piston) renferme les ingrédients non médicinaux suivants : carboxyméthylcellulose sodique, D-mannitol, acide acétique glacial (pour ajuster le pH), polysorbate 80 et eau pour préparations injectables.

Une fois mélangées au solvant, les microsphères lyophilisées stériles entrent en suspension à injecter par voie intramusculaire **une fois par mois.**

Pendant la fabrication de LUPRON DEPOT (SR sur 1 mois), l'acide acétique est éliminé, laissant le peptide leuprolide seul.

LUPRON DEPOT à 22,5 mg (SR sur 3 mois)

Le compartiment supérieur (près de l'aiguille) de la seringue à double compartiment préremplie de LUPRON DEPOT à 22,5 mg (SR sur 3 mois) renferme 22,5 mg d'acétate de leuprolide ainsi que les ingrédients non médicinaux suivants : D-mannitol et acide polylactique.

Le compartiment inférieur de solvant (près du piston) renferme les ingrédients non médicinaux suivants : carboxyméthylcellulose sodique, D-mannitol, acide acétique glacial (pour ajuster le pH), polysorbate 80 et eau pour préparations injectables.

Une fois mélangées au solvant, les microsphères lyophilisées stériles entrent en suspension à injecter par voie intramusculaire **une fois tous les trois mois**.

Pendant la fabrication de LUPRON DEPOT (SR sur 3 mois), l'acide acétique est éliminé, laissant le peptide leuprolide seul.

LUPRON DEPOT à 30,0 mg (SR sur 4 mois)

Le compartiment supérieur (près de l'aiguille) de la seringue à double compartiment préremplie de LUPRON DEPOT à 30,0 mg (SR sur 4 mois) renferme 30,0 mg d'acétate de leuprolide, ainsi que les ingrédients non médicinaux suivants : D-mannitol et acide polylactique.

Le compartiment inférieur de solvant (près du piston) renferme les ingrédients non médicinaux suivants : carboxyméthylcellulose sodique, D-mannitol, acide acétique glacial (pour ajuster le pH), polysorbate 80 et eau pour préparations injectables.

Une fois mélangées au solvant, les microsphères lyophilisées stériles entrent en suspension à injecter par voie intramusculaire **une fois tous les quatre mois**.

Pendant la fabrication de LUPRON DEPOT (SR sur 4 mois), l'acide acétique est éliminé, laissant le peptide seul.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune : acétate de leuprolide

Dénomination chimique : Acétate de 5-oxo-L-prolyl-L-histidyl-L-tryptophyl-L-séryl-L-tyrosyl-D-leucyl-L-leucyl-L-arginyl-N-éthyl-L-prolinamide

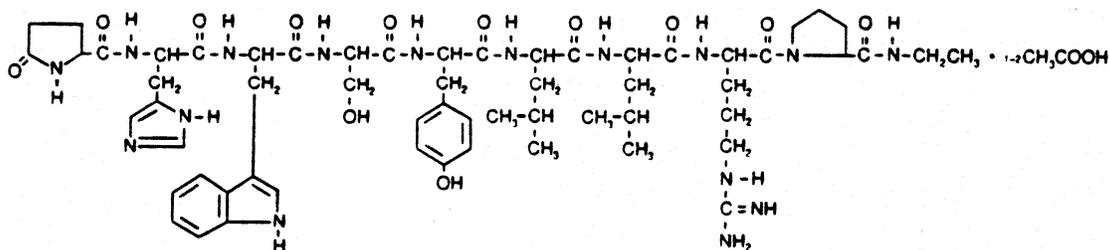
ou : Acétate de des-glycine¹⁰, [D-leucine⁶] LH-RH éthylamide

ou : [D-leu⁶, des-Gly-NH₂¹⁰, proéthylamide⁹] GnRH.

Formule moléculaire et masse moléculaire :



Formule développée :



Propriétés physicochimiques : L'acétate de leuprolide a l'aspect d'une poudre fine et légère, dont la couleur varie de blanc à blanc cassé, très soluble dans l'eau, l'éthanol et le propylène glycol; pKa = 9,6.

ÉTUDES CLINIQUES

Aspects démographiques et organisation des études

LUPRON

Tableau 2. **Résumé des données démographiques lors des études cliniques menées chez des patients atteints du cancer de la prostate**

N° de l'étude	Organisation de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets à l'étude (n=nombre)	Âge moyen (plage)
M80-036*	Étude multicentrique et ouverte de phase II	LUPRON, 1 mg ou 10 mg, 1 f.p.j. [‡] Sous-cutanée De 18 à 80 semaines	118 (111 avaient un cancer de stade D ₂)	~ 66 ans (42 – 93 ans)
M81-017 [†]	Étude multicentrique et ouverte	LUPRON ou DES (diéthylstilbœstrol) 1 mg 3 f.p.j.	202 (93 avaient un cancer de stade D ₂)	--

* On a exercé un contrôle rétrospectif des sujets avec le protocole n° 1300 provenant du *National Prostatic Cancer Project* (NPCP) qui comportait deux volets : DES (diéthylstilbœstrol) et orchidectomie.

[†] Comparaison rétrospective des résultats de l'étude M80-036 menée par le NPCP. Les patients ont reçu du DES ou ont subi une orchidectomie.

[‡] f.p.j. = fois par jour

Tableau 3. Résumé des données démographiques lors des études cliniques menées avec LUPRON DEPOT chez des patients atteints du cancer de la prostate

N° de l'étude	Organisation de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets à l'étude (n=nombre)	Âge moyen (plage)
M85-097	Étude multicentrique et ouverte de phase III	LUPRON DEPOT à 7,5 mg injecté toutes les 12 semaines Intramusculaire 24 semaines	53	--
M91-583	Étude multicentrique et ouverte de phase III	LUPRON DEPOT à 22,5 mg injecté toutes les 12 semaines Intramusculaire Au moins 24 semaines	61*	71 ans (53 à 86 ans)
M91-653	Étude multicentrique et ouverte de phase III	LUPRON DEPOT à 22,5 mg injecté toutes les 12 semaines Intramusculaire Au moins 24 semaines	33*	69 ans (55 à 82 ans)
M93-013	Étude multicentrique et ouverte de phase III	LUPRON DEPOT à 30,0 mg injecté toutes les 16 semaines Intramusculaire Au moins 32 semaines	49	70 ans (54 à 84 ans)

* Deux patients (un dans chaque étude) ont été exclus de l'analyse d'efficacité. Par conséquent, 94 patients ont été étudiés au total.

Résultats des études

LUPRON

On a mené deux études multicentriques comparatives afin d'évaluer l'efficacité, l'innocuité et les effets du leuprolide sur le système endocrinien dans le cancer avancé de la prostate (stade D₂).

Une de ces études visait également à comparer l'efficacité du leuprolide à celle du DES (diéthylstilbœstrol).

Étude M80-036

L'étude I, une étude ouverte, portait sur 118 patients répartis au hasard en deux groupes pour recevoir soit 1 mg, soit 10 mg d'acétate de leuprolide. On a exercé un contrôle rétrospectif des sujets avec le protocole n° 1300 provenant du *National Prostatic Cancer Project* (NPCP) qui comportait deux volets : DES et orchidectomie.

Réponse objective

En vue de l'évaluation, on a réparti les sujets en trois groupes selon le traitement qu'ils avaient reçu antérieurement, comme le montre le tableau suivant, et l'on s'est servi des critères du NPCP pour déterminer la réponse.

Patients évaluable, incluant D₁ n = 100 patients	Patients évaluable, D₂ seulement Arrêt de la progression	Délai avant la reprise de la progression – médiane estimée
Groupe 1 : n'ayant reçu aucun traitement	72 %	76 semaines
Groupe 2 : traité par des hormones	48 %	49 semaines
Groupe 3 : traité par orchidectomie	23 %	43 semaines

Un résumé de la durée de la survie dans le cadre de cette étude figure au **tableau 4** :

Tableau 4. Résumé de la durée de la survie dans l'étude I (n = 47)

Semaine du suivi	Décès	Survie	Indéterminé*
30	1	46	0
60	5	42	0
90	12	34	1
120	22	24	1
150	29	17	1
180	31	15	1
210	32	14	1
240	33	12	2
270	35	9	3
300	36	8	3
330	37	5	5
360	38	4	5
390	38	1	8
Après la dernière donnée (semaine 395)	38	0	9

* La catégorie « Indéterminé » comprend les patients qui ont été perdus de vue pendant la période de suivi.

La durée médiane de la survie est estimée à 121 semaines (écart type : ± 6 à 10 semaines).

Réponse subjective

Ostéalgie : sur 94 patients évaluable atteints d'un cancer de stade D₂, 26 n'ont signalé aucune douleur osseuse pendant toute l'étude. Parmi les 68 autres patients, seulement un (1 %) s'est plaint d'une aggravation de son ostéalgie, tandis que 55 (81 %) ont mentionné une amélioration de leur état, et 12 (18 %), aucun changement.

Neuf patients ont fait preuve d'un état général normal durant toute l'étude. Parmi les 85 sujets restants, 44 (52 %) ont vu leur état s'améliorer, 34 (40 %) n'ont accusé aucun changement et seulement 7 (8 %) ont présenté une aggravation.

Relation dose-réponse

Chez les patients ayant subi une orchidectomie et qui ont reçu 10 mg d'acétate de leuprolide par jour, on a observé un taux de réponses subjectives légèrement plus élevé que chez ceux qui ont reçu 1 mg/jour; la différence n'était cependant pas significative au point de vue statistique. De plus, la réduction du taux de testostérone s'est révélée équivalente dans les deux groupes.

Évaluation hormonale

Dans les trois groupes de traitement, les taux plasmatiques de FSH et de LH ont augmenté de façon marquée dans un délai de quatre heures après la première injection d'acétate de leuprolide. Cependant, à partir du huitième jour, les taux de FSH et de LH ont diminué de façon significative dans les trois groupes.

Les courbes de concentration étaient similaires pour la testostérone (T) et la dihydrotestostérone (DHT). Jusqu'au quatrième jour, les taux de T et de DHT ont augmenté fortement, tant dans le groupe n'ayant jamais suivi de traitement que dans le groupe antérieurement traité par des hormones, puis ont diminué pour atteindre un minimum à la deuxième semaine. Ils se sont ensuite maintenus à ce taux (équivalant à celui que l'on observe chez les patients ayant subi une orchidectomie) pour toute la durée du traitement.

Innocuité

Les effets secondaires que l'on a signalés le plus fréquemment étaient les bouffées de chaleur (41 %) et les troubles sexuels (14 %), comme la baisse de la libido et l'impuissance. On a noté des effets cardiovasculaires chez quelques patients. Trois patients sur quatre souffraient d'une atteinte cardiovasculaire avant l'étude. Aucun de ces effets n'a été associé au médicament. On ne connaît pas le lien entre ces effets et le traitement.

Cette étude a montré que l'acétate de leuprolide est un médicament sûr et efficace pour le traitement du cancer avancé de la prostate.

La réponse obtenue était meilleure chez les sujets n'ayant reçu aucun traitement antérieur que chez les autres.

Étude M81-017

L'étude M81-017 était une étude ouverte et multicentrique, menée chez 202 patients atteints d'un adénocarcinome prostatique de stade D₂ et n'ayant jamais été traités.

On s'est servi d'une table de nombres aléatoires pour répartir les sujets en deux groupes de traitement : le premier groupe recevait l'acétate de leuprolide et le second, le diéthylstilbœstrol (DES). Dans les cas où il était évident que la maladie progressait ou que le traitement donnait lieu à des effets secondaires intolérables, on procédait à des permutations croisées.

On a étudié les effets de l'acétate de leuprolide et du DES chez 92 et 94 patients, respectivement.

Les résultats de l'étude sont résumés ci-dessous :

Réponse objective

Le traitement a entraîné une réponse objective généralement favorable (arrêt de la progression) chez 86 % des patients évaluable recevant l'acétate de leuprolide et chez 85 % des patients évaluable recevant le DES.

On n'a pas observé de différence significative entre les deux groupes de traitement dans le délai avant la reprise de la progression et le délai avant l'échec du traitement.

On a mesuré le délai avant la reprise de la progression chez les patients évaluable où l'on avait constaté un « arrêt de la progression ». Le tableau suivant fournit le délai estimé (en semaines) pour chacun des quartiles.

Groupe	25^e	Médiane	75^e
Acétate de leuprolide	75	60	43
DES	-	61	42

L'échec du traitement est défini comme le délai avant la reprise de la progression ou jusqu'à l'interruption de l'étude à cause d'un effet secondaire. Le tableau suivant fournit le délai estimé (en semaines) pour chacun des quartiles.

Groupe	25^e	Médiane	75^e
Acétate de leuprolide	67	49	36
DES	70	48	25

Un résumé de la durée de la survie pour l'acétate de leuprolide et le DES figure au **tableau 5**.

Tableau 5. Résumé de la durée de la survie dans l'étude M81-017

Semaines de suivi	Acétate de leuprolide (n = 94)			DES (n = 99)		
	Décès	Survie	Indéterminé*	Décès	Survie	Indéterminé*
30	3	90	1	11	87	1
60	14	76	4	25	72	2
90	29	60	5	33	64	2
120	42	46	6	40	56	3
150	50	36	8	53	42	4
180	56	29	9	58	36	5
210	62	22	10	60	34	5
240	68	15	11	65	28	6
270	70	13	11	67	25	7
300	72	11	11	69	23	7
330	73	10	11	70	21	8
360	73	4	17	74	10	15
390	74	0	20	76	0	23
Après le dernier décès						
Moment du dernier décès (en semaines)		(358)			(364)	

* La catégorie « Indéterminé » comprend les patients qui ont été perdus de vue avant le nombre de semaines indiqué ou qui ont survécu, mais n'ont pas encore passé ce nombre de semaines.

Réponse subjective

Les patients des deux groupes ont noté une réduction importante de l'ostéalgie et de la prise d'analgésiques. La réponse subjective globale, l'état général, les symptômes urinaires et les sautes d'humeur ne différaient pas entre les deux groupes.

Évaluation hormonale

À la quatrième semaine, les taux de testostérone et de dihydrotestostérone des deux groupes avaient atteint les taux caractéristiques de la castration et se sont maintenus ainsi pendant toute la durée de l'étude.

Innocuité

Au cours de la première période de traitement, le pourcentage de patients qui ont présenté des effets secondaires différait significativement entre les groupes recevant respectivement le DES et le leuprolide. L'incidence de ces effets est indiquée au **tableau 6**.

Tableau 6. Incidence (en pourcentage) des effets secondaires au cours de la première période de traitement (199 patients)

	DES n = 101	Acétate de leuprolide n = 98
Bouffées de chaleur	12	55
Œdème périphérique	31	15
Nausées/vomissements	19	8
Impuissance	14	4
Gynécomastie (douleur mammaire)	63	8
Ostéalgie	2	5
Spasmes musculosquelettiques	9	1

Étant donné que les patients atteints du cancer de la prostate sont déjà à risque de thromboembolie et d'autres affections cardiovasculaires en raison de leur âge et de la présence d'une tumeur maligne, l'acétate de leuprolide ouvre, par rapport aux œstrogènes, une voie thérapeutique intéressante.

Efficacité

La réponse au traitement a été favorable chez 86 et 85 % des patients avec l'acétate de leuprolide et le DES, respectivement.

En résumé, cette étude a montré que l'acétate de leuprolide est un médicament sûr et efficace dans le traitement du cancer de la prostate de stade D₂.

LUPRON DEPOT

Étude M85-097

Une étude de phase III, ouverte et multicentrique, a été effectuée chez 56 patients atteints d'un cancer de la prostate n'ayant reçu aucun traitement antérieur pour évaluer la réponse clinique objective et déterminer si LUPRON DEPOT à 7,5 mg (SR sur 1 mois) et injecté par voie intramusculaire une fois toutes les quatre semaines réduirait les taux de testostérone aux taux caractéristiques de la castration et le maintiendrait à ces taux (≤ 50 ng/dL).

Voici les résultats de cette étude.

Réponse objective

On a établi la meilleure réponse objective pendant 24 semaines chez 53 patients évaluable. De ces patients, 81 % ont répondu favorablement (arrêt de la progression) au traitement à un moment donné. Ce résultat ne différait pas significativement du taux de réponse (86 %) observé chez les patients recevant des injections sous-cutanées quotidiennes d'acétate de leuprolide, comme l'indique l'étude précédente.

Taux de testostérone

Le délai médian pour arriver aux taux de testostérone caractéristiques de la castration chez 53 patients évaluable était de 21 jours, et les taux de testostérone moyens se situaient dans les limites que l'on obtient avec la castration à la troisième semaine du traitement. Une fois que ces taux ont été atteints, ils se sont maintenus, si les patients recevaient les injections mensuelles au moment prévu. L'évolution de la libération de testostérone au cours des 24 premières semaines de traitement ne différait pas de celle que l'on observait chez les patients recevant une injection sous-cutanée quotidienne de solution d'acétate de leuprolide; lorsqu'une injection était retardée de sept à douze jours, les taux de testostérone demeuraient dans les limites caractérisant la castration chez la majorité des patients.

Études M91-583 et M91-653

LUPRON DEPOT à 22,5 mg (SR sur 3 mois) s'est révélé efficace pour réduire les taux sériques de testostérone et les maintenir aux taux caractéristiques de la castration.

Testostérone sérique

À la suite de la première injection d'acétate de leuprolide à libération prolongée, l'augmentation caractéristique du taux moyen de testostérone par rapport à ce qu'il était avant le traitement s'est manifestée au jour 4 et a été suivie d'une baisse constante jusqu'à l'atteinte des taux caractéristiques de la castration à la semaine 3. Le délai médian pour atteindre les taux caractéristiques de la castration était de 22 jours. La suppression de la production de testostérone a été maintenue au cours de chaque intervalle posologique de 12 semaines. Une fois que les taux caractéristiques de la castration ont été atteints, le taux moyen de testostérone est demeuré à ces taux tout au long de l'intervalle de 12 semaines.

Comme prévu, des taux élevés de phosphatase alcaline et d'antigène prostatique spécifique (APS) avant le traitement ont reflété la présence de métastases osseuses et l'évolution générale du cancer de la prostate, respectivement. Une baisse et (ou) la normalisation des taux de

phosphatase alcaline et d'APS pendant le traitement témoignent de la persistance des métastases osseuses, ou peut-être de leur régression, liée au traitement et (ou) à l'évolution du cancer de la prostate.

Réponse objective

On a constaté un « arrêt de la progression » chez 85 % des patients chez qui l'on a évalué (d'après la meilleure réponse objective) la réponse de la tumeur au cours des 24 semaines de traitement. Parmi ces patients, 1 % ont connu une réponse complète, 37 % ont connu une réponse partielle, et 47 % ont accusé une stabilisation de leur état.

Quatre-vingts patients (85 %) ont répondu au traitement de façon favorable.

Parmi les 83 % des patients ayant complété les 24 premières semaines de traitement puis ayant participé à la phase à long terme de l'étude, seulement 17 % se sont retirés de l'étude avant de recevoir la troisième injection. Quatre patients (4 %) n'ont reçu que la première injection, 12 patients (13 %) n'ont reçu que deux injections et 78 patients (83 %) ont reçu la troisième injection. Seulement six patients se sont retirés de l'étude prématurément en partie à cause d'un effet secondaire. Chez quatre de ces patients, l'effet secondaire n'était pas la principale raison ayant motivé le retrait de l'étude. Un seul patient s'est retiré de l'étude en raison de bouffées de chaleur insupportables qui, selon le chercheur, étaient liées au traitement.

Épreuves de laboratoire

LUPRON DEPOT (SR sur 3 mois) n'a eu aucun effet clinique sur la tension artérielle systolique ou diastolique moyenne. D'ailleurs, l'effet sur la fréquence cardiaque moyenne n'a pas tendance à être significatif sur le plan clinique. Cependant, le poids corporel moyen a augmenté de façon significative ($p < 0,001$) pendant le traitement. Ces résultats n'étaient pas inattendus, puisque les patients manifestaient généralement une amélioration clinique liée au traitement pendant l'étude. L'effet sur les épreuves de laboratoire (hémogramme, numération des globules blancs, pourcentage des cellules basophiles, cholestérol total, cholestérol des lipoprotéines de haute densité [HDL] et des lipoprotéines de basse densité [LDL], triglycérides, alanine aminotransférase [ALT ou SGPT], phosphore, sodium et glucose) a souvent été attribué, par le chercheur, à la maladie sous-jacente ou à des épreuves sanguines effectuées chez des patients n'étant pas à jeun ou encore, il était considéré comme normal compte tenu de l'âge et de l'état de santé des patients étudiés. Comme prévu, les taux de phosphatase alcaline avant le traitement reflétaient la présence de métastases osseuses. Les modifications survenant pendant le traitement témoignent de la persistance des métastases osseuses, ou peut-être de leur régression liée au traitement.

Innocuité

Quatre-vingt-dix patients (96 %) ont signalé la survenue d'effets secondaires. Les effets secondaires les plus courants étaient la vasodilatation ou les bouffées de chaleur, qui sont survenues chez 59 % des patients. Seulement 25 % des 94 patients évaluables ont qualifié l'effet secondaire de grave. La fréquence globale des effets secondaires graves (excluant ceux qui, selon le chercheur, n'étaient absolument pas liés au traitement) était faible (8 patients, soit 9 %).

L'augmentation du taux sérique de testostérone au début du traitement, qui a été observée avec la préparation à injection quotidienne et la préparation à libération prolongée à injection mensuelle, pourrait, en théorie, entraîner une exacerbation passagère des symptômes liés à la maladie cancéreuse, notamment l'ostéalgie. Quarante-six patients (49 %) ont présenté un ou plusieurs effets secondaires au cours des deux premières semaines du traitement. Encore une fois, les bouffées de chaleur étaient l'effet secondaire le plus fréquemment signalé (13 %) pendant cette période. Sept patients (7 %) ont signalé la survenue d'effets secondaires graves au cours de cette période.

En résumé, la libération de l'acétate de leuprolide à partir de la forme posologique à effet prolongé est apparemment constante; l'efficacité de ce médicament dans le traitement du cancer avancé de la prostate ne diffère pas de celle du produit injecté par voie sous-cutanée de façon quotidienne.

Étude M93-013

Une étude clinique multicentrique, non comparative et ouverte a été menée pour évaluer LUPRON DEPOT à 30,0 mg (SR sur 4 mois) chez 49 patients atteints d'un adénocarcinome prostatique de stade D₂ (n'ayant jamais été traité). Le **tableau 3** présente l'organisation et les données démographiques de l'étude. Cette étude avait pour but de déterminer si une injection de 30 mg d'acétate de leuprolide dans une suspension à effet prolongé, administrée toutes les 16 semaines, abaisserait les concentrations sériques de testostérone aux taux caractéristiques de la castration (≤ 50 ng/dL) et les stabiliserait à ce taux; l'étude visait également à évaluer l'innocuité de cette forme posologique. Cette étude comportait deux phases : une phase de traitement initial de 32 semaines et une phase de traitement de longue durée. Pendant les 32 premières semaines de traitement, les concentrations sériques de testostérone ont été mesurées deux fois par semaine ou toutes les semaines. À la fin de cette phase initiale de 32 semaines, la poursuite du traitement était laissée à la discrétion du chercheur, et les concentrations sériques de testostérone étaient mesurées tous les quatre mois, avant l'injection.

Chez la majorité des patients, les concentrations de testostérone ont augmenté de 50 % ou plus par rapport aux valeurs de départ pendant la première semaine de traitement. Ensuite, la concentration sérique moyenne de testostérone a diminué aux valeurs caractéristiques de la

castration dans les 30 jours qui ont suivi la première injection chez 94 % des patients; cette suppression de la testostérone a été observée dans les 43 jours chez tous les 49 patients, pendant la phase de traitement initial de 32 semaines. L'intervalle moyen entre les injections était de 112 jours. À la semaine 16, un patient a présenté une reprise de la libération de testostérone (deux mesures successives indiquant une concentration de testostérone supérieure à 50 ng/dL, après avoir déjà atteint les taux caractéristiques de la castration). Chez ce patient, la concentration sérique de testostérone a augmenté de façon passagère au-dessus des valeurs caractéristiques de la castration après la deuxième injection de leuprolide à effet prolongé (semaine 16), mais elle est revenue aux taux caractéristiques de la castration à la semaine 18. Aucun effet secondaire n'a été associé à cette élévation du taux sérique de testostérone. Un second patient a présenté une augmentation du taux de testostérone à la semaine 17; le taux a diminué aux valeurs caractéristiques de la castration à la semaine 18 et y est demeuré jusqu'à la semaine 32. Pendant la phase de traitement de longue durée, deux patients ont présenté des élévations du taux de testostérone, dans les deux cas à la semaine 48. Le taux de testostérone a baissé de nouveau aux taux caractéristiques de la castration à la semaine 52 dans le cas d'un patient. L'autre patient a abandonné l'étude à la semaine 48 à cause de la progression du cancer.

Les paramètres d'évaluation secondaires de l'efficacité dans cette étude ont été la réponse tumorale objective, déterminée par des évaluations cliniques de la tumeur (réponse complète, réponse partielle, stabilité objective et progression), par des changements des lésions prostatiques et par des augmentations du taux d'antigène prostatique spécifique (APS). Ces évaluations ont été effectuées aux semaines 16 et 32 de la phase de traitement initial. Pendant la phase de traitement de longue durée, le taux d'APS était mesuré à chaque examen de suivi (toutes les 16 semaines). L'analyse de la réponse tumorale objective a montré qu'il y avait eu « arrêt de la progression » de la tumeur (c.-à-d. une réponse complète ou partielle, ou cancer stable) chez 86 % (37/43) des patients à la semaine 16 et chez 77 % (37/48) des patients à la semaine 32. Les lésions locales se sont aggravées ou sont demeurées stables chez tous les patients évalués à la semaine 16 et (ou) 32. Parmi les patients qui présentaient une valeur de départ de l'APS élevée, 50 % (23/46) présentaient une valeur normale de l'APS (< 4,0 ng/mL) à la semaine 16, et 51 % (19/37) présentaient une valeur normale de l'APS à la semaine 32.

Les comparaisons historiques permettent de croire que l'innocuité et l'efficacité de LUPRON DEPOT à 30,0 mg (SR sur 4 mois) sont semblables à celles des autres préparations à libération prolongée.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

L'acétate de leuprolide est un analogue de l'hormone de libération des gonadotrophines (GnRH ou LH-RH). On a constaté que son administration prolongée à de fortes doses inhibait la reproduction en contrecarrant la stéroïdogénèse gonadique. L'acétate de leuprolide entraîne une involution réversible des tissus reproducteurs stéroïdodépendants chez l'homme et la femme et exerce ainsi un effet comparable à la gonadectomie ou aux antiandrogènes et aux antiœstrogènes.

Pharmacologie animale

Pharmacodynamie

LUPRON

On a mené plusieurs études chez le rat pour déterminer les effets d'une administration prolongée de leuprolide.

Dans deux études menées chez des rats mâles ne présentant aucune tumeur, le leuprolide a réduit nettement les taux de LH et de FSH et celui de la testostérone dans le plasma. La posologie était de 20 mcg deux fois par jour pendant 106 jours dans la première étude et de 20 et de 100 mcg deux fois par jour pendant 160 jours dans la seconde.

Dans une autre étude où l'on a implanté à des rats mâles un cancer prostatique de la série R3327-G, l'administration d'une dose quotidienne de leuprolide, à raison de 1, de 50 ou de 1000 mcg/kg pendant 20 jours, s'est traduite par une réduction significative du taux de croissance de la tumeur et a augmenté le taux de survie des animaux.

On a aussi fait l'essai du leuprolide chez des rates atteintes d'une tumeur mammaire provoquée par l'administration de 7,12-diméthylbenz[α]-anthracène (DMBA). Les doses de leuprolide utilisées variaient de 0,01 à 10 mcg et ont été administrées deux fois par jour pendant un maximum de 31 jours. À l'exception de la dose de 0,01 mcg qui est restée sans effet, toutes les doses de leuprolide employées ont permis la régression de la croissance tumorale au même degré que chez des témoins castrés.

Pharmacocinétique

LUPRON DEPOT

On a étudié le comportement pharmacocinétique de l'acétate de leuprolide pour suspension à effet prolongé chez le rat et le chien.

Chez le rat, la cinétique de libération à la suite d'injections sous-cutanées et intramusculaires était approximativement de l'ordre de zéro pendant un mois à une dose variant entre 3 et 30 mg/kg; le taux de libération à la dose de 3 mg/kg atteignait 2,8 % de la dose par jour. En premier lieu, les concentrations sériques de leuprolide, puis de la testostérone, ont considérablement augmenté tout de suite après l'injection, en raison de la libération du médicament. Les concentrations sériques de leuprolide et de testostérone ont diminué par la suite, pour atteindre un taux inférieur à la normale, et sont demeurés faibles pendant plus de six semaines.

Chez le chien, les taux sériques ont essentiellement évolué de la même manière.

Dans une série d'essais où le médicament était administré à plusieurs reprises (une fois toutes les quatre semaines), les taux sériques de testostérone chez les rats recevant une dose de 3 mg/kg et chez les chiens recevant 1,5 mg/kg n'ont pas augmenté soudainement après les deuxième et troisième injections; ils sont demeurés faibles. Cette étude permet de constater que l'acétate de leuprolide pour suspension à effet prolongé libère le médicament à un taux constant pendant un mois et demeure actif longtemps.

Dans une autre étude, les effets de l'acétate de leuprolide pour suspension à effet prolongé sur le poids des organes sexuels secondaires et sur les taux d'hormones chez des rats adultes mâles ont été comparés à ceux que produit la solution d'acétate de leuprolide administrée par voie sous-cutanée. Un groupe de rats a reçu 0,2, 1,0 et 5,0 mg/kg/jour de solution d'acétate de leuprolide pendant quatre semaines; l'autre groupe a reçu 0,6, 3,0 et 15 mg/kg d'acétate de leuprolide pour suspension à effet prolongé une fois par semaine durant quatre semaines. La diminution du poids des organes et la réduction des taux d'hormones se sont révélées plus marquées avec la préparation à effet prolongé.

Dans une autre étude chez le rat, les effets sur le poids des organes génitaux d'une dose unique d'acétate de leuprolide pour suspension à effet prolongé administrée à raison de 0,03, de 0,3 et de 3 mg/kg par voie intramusculaire et de 3 mg/kg par voie sous-cutanée ont été comparés à ceux que produit une injection sous-cutanée quotidienne de 100 mcg/kg/jour de solution pendant deux semaines. On a observé une légère augmentation du poids des organes au début du traitement; pendant le reste du traitement, cependant, la diminution du poids des organes était fonction de la dose.

On a observé le maintien des concentrations sériques du médicament, l'inhibition de la stéroïdogénèse et la suppression radicale du développement des organes reproducteurs sur une période de trois mois à la suite de l'administration de LUPRON DEPOT (SR sur 3 mois) chez des rats et des chiens.

Pharmacologie humaine

Pharmacodynamie

Il a été montré que l'administration prolongée de leuprolide entraîne une réduction des taux de gonadotrophines et de stéroïdes sexuels.

Après une augmentation initiale passagère des taux de testostérone, le leuprolide entraîne la réduction marquée de ces taux ainsi que l'inhibition de la croissance de la tumeur mammaire ou prostatique et l'atrophie des organes reproducteurs.

Cette réduction est maintenue tout au long du traitement à un taux caractéristique de la castration.

Le taux de testostérone ne montrait aucun signe de relation dose-réponse à des doses de 1 mg ou 10 mg/jour (voir **ÉTUDES CLINIQUES**).

Pharmacocinétique

On ne connaît pas encore à fond les mécanismes de l'absorption, du métabolisme, de la distribution et de l'excrétion de l'acétate de leuprolide chez l'être humain (voir **ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

Absorption

LUPRON

Le profil pharmacocinétique du leuprolide a été établi à l'aide d'une étude de biodisponibilité; dans cette étude à répartition aléatoire en chassé-croisé à deux phases, on a administré à des volontaires sains de sexe masculin une dose unique de 1 mg du médicament par voie sous-cutanée et par voie intraveineuse. Les courbes des concentrations plasmatiques moyennes de leuprolide reflétaient la voie d'administration. Selon le moment où l'on effectuait les prélèvements, la concentration moyenne de leuprolide était généralement plus élevée au début des prélèvements lorsque le médicament était administré par voie intraveineuse, et vers la fin des prélèvements lorsqu'il était administré par voie sous-cutanée. La biodisponibilité absolue, fondée sur le rapport des aires moyennes sous la courbe (ASC) calculées pour les voies sous-cutanée et intraveineuse, était de 0,94 et variait de 0,70 à 1,24.

La demi-vie plasmatique moyenne était de 2,9 heures. Cette étude permet de montrer que la biodisponibilité du leuprolide est comparable, qu'il soit administré par voie intraveineuse ou sous-cutanée.

LUPRON DEPOT

Le profil pharmacocinétique de LUPRON DEPOT a été établi à l'aide d'une étude ouverte, dans le cadre de laquelle on a administré par voie intramusculaire une dose unique de 7,5 mg (SR sur 1 mois) du médicament à 10 patients atteints d'un cancer de la prostate qui avaient subi une orchidectomie. On a évalué les concentrations plasmatiques d'acétate de leuprolide pendant huit semaines.

Après une élévation initiale, les concentrations plasmatiques moyennes sont descendues à environ 0,8 ng/mL en quatre jours après l'injection et sont demeurées plutôt stables pendant 2,5 semaines. Chez tous les patients, sauf un, les concentrations plasmatiques étaient décelables jusqu'à quatre semaines. Pour chacun des patients, de 85 à 100 % environ de l'ASC à huit semaines avaient été obtenus après les quatre premières semaines. À la fin des huit semaines, les concentrations plasmatiques étaient pour ainsi dire impossibles à déceler chez tous les patients.

On estime la biodisponibilité absolue de cette forme posologique à environ 90 %, comparativement à une dose équivalente de la solution intraveineuse employée dans une autre étude.

Le profil pharmacocinétique de LUPRON DEPOT à 22,5 mg (SR sur 3 mois) a été établi chez 23 patients atteints d'un cancer de la prostate qui avaient subi une orchidectomie. Après une injection unique de cette préparation, la concentration plasmatique de pointe moyenne du leuprolide atteignait 48,9 ng/mL à quatre heures, puis a baissé à 0,67 ng/mL à 12 semaines. Le leuprolide semble être libéré à un taux constant après l'atteinte de l'état d'équilibre (au cours de la troisième semaine après l'injection), ce qui a permis la stabilité des concentrations plasmatiques pendant toute la durée de la période de 12 semaines. Les concentrations de leuprolide étaient décelables à toutes les mesures chez tous les patients au cours de cette période de 12 semaines. L'augmentation initiale des concentrations, suivie de la baisse rapide jusqu'à l'état d'équilibre, était semblable au schéma de libération de la préparation à injection mensuelle.

Le profil pharmacocinétique de LUPRON DEPOT à 30,0 mg (SR sur 4 mois) a été établi chez 16 patients atteints d'un cancer de la prostate qui avaient subi une orchidectomie. Après une injection unique de cette préparation, la concentration plasmatique de pointe moyenne du leuprolide était de 59,3 ng/mL à quatre heures, puis a baissé à 0,30 ng/mL à 16 semaines.

Le leuprolide semble être libéré à un taux constant après l'atteinte de l'état d'équilibre (au cours de la quatrième semaine après l'injection), ce qui a permis la stabilité des concentrations plasmatiques pendant toute la durée de la période de 16 semaines. Toutefois, l'épreuve utilisée pendant l'étude n'a pas permis de distinguer le leuprolide inchangé d'un métabolite principal inactif. L'augmentation initiale des concentrations, suivie de la baisse rapide jusqu'à l'état

d'équilibre, était semblable au schéma de libération des autres préparations à libération prolongée.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

LUPRON

On a mené des études de toxicité aiguë chez des rats et des souris en leur administrant 100 mg/kg/jour de leuprolide. On a signalé seulement une réduction de l'activité motrice, une dyspnée et une tendance excessive à se gratter. On peut conclure que la DL₅₀ est supérieure à 100 mg/kg/jour chez ces animaux.

LUPRON DEPOT

On a administré de l'acétate de leuprolide pour suspension à effet prolongé par différentes voies (orale, intrapéritonéale et sous-cutanée à des doses de 5 g/kg et intramusculaire à des doses de 2 g/kg) à des souris et à des rats. Aucun décès n'est survenu. On a donc conclu que la DL₅₀ était supérieure à 5 g/kg pour l'administration par voie intrapéritonéale ou sous-cutanée et à 2 g/kg pour l'administration par voie intramusculaire.

Toxicité à long terme

LUPRON

Dans des études de toxicité subchronique et chronique réalisées chez la souris, le rat et le singe, des injections sous-cutanées quotidiennes d'acétate de leuprolide ont entraîné une atrophie des organes génitaux, autant chez les mâles que chez les femelles. On a observé une réduction du taux sérique des gonadotrophines chez les rats et les singes après leur avoir administré du leuprolide pendant 90 jours.

Études chez la souris

On a fait des études sur la dose maximale tolérée (préliminaires aux études de carcinogénicité) avec des souris. Les souris ont reçu par voie sous-cutanée 0, 20, 60, 200 et 600 mg/kg/jour de leuprolide. Une irritation prononcée de la peau au point d'injection s'est produite chez des souris ayant reçu 200 et 600 mg/kg/jour de leuprolide. Chez des souris femelles, une dose de 200 mg/kg/jour a provoqué une hypertrophie du lobe antérieur de l'hypophyse, tandis qu'une dose de 600 mg/kg/jour n'a pas eu d'effet de ce genre. Chez toutes les souris traitées, mâles et femelles, il s'est produit une atrophie des organes génitaux consécutive aux effets

pharmacologiques du médicament. La dose maximale tolérée par les souris était de 60 mg/kg/jour.

Études chez le rat

Des effets pharmacologiques marqués, consistant en une atrophie des organes sexuels primaires et secondaires autant chez les mâles que chez les femelles, sont survenus chez des rats ayant reçu de 1 à 4 mg/kg/jour de leuprolide pendant 90 jours. On n'a cependant noté aucun effet toxique manifeste. La dose n'entraînant pas d'effet toxique a été établie à 4 mg/kg/jour.

On a fait des études sur la dose maximale tolérée (préliminaires aux études de carcinogénicité) avec des rats. Les rats ont reçu par voie sous-cutanée 0, 10, 30, 100 et 300 mg/kg/jour de leuprolide pendant 90 jours. Chez les rats, on a observé une hyperplasie et une hypertrophie de l'hypophyse, une atrophie des organes génitaux (chez les deux sexes) et une forte irritation cutanée au point d'injection, autant d'effets liés au médicament. Par conséquent, on n'a pas établi la dose maximale tolérée dans cette étude.

Études chez le singe

Des singes rhésus auxquels on a injecté du leuprolide par voie sous-cutanée à raison de 0, de 1, de 2 et de 4 mg/kg/jour pendant 90 jours ont accusé une atrophie prononcée des organes sexuels primaires et secondaires, tant chez les mâles que chez les femelles. Les effets sur l'appareil reproducteur correspondaient à l'action pharmacologique du médicament. La dose n'entraînant pas d'effet toxique a été établie à 4 mg/kg/jour.

On a administré par voie sous-cutanée du leuprolide à des singes cynomolgus une fois par jour à des doses de 0, de 0,6, de 4,0 et de 10 mg/kg/jour pendant un an. On a constaté principalement une atrophie des organes génitaux chez les deux sexes, modification que l'on a attribuée à l'activité pharmacologique du médicament. La dose n'entraînant pas d'effet toxique a été établie à 10 mg/kg/jour.

LUPRON DEPOT

Études chez le rat

L'acétate de leuprolide pour suspension à effet prolongé a été administré par voie intramusculaire à trois groupes de rats mâles à raison de 10, de 30 et de 100 mg/kg/semaine (équivalent à 0,8, à 2,4 et à 8,0 mg/kg/semaine d'acétate de leuprolide injectable) une fois par semaine pendant 13 semaines. Les rats recevant la dose de 100 mg/kg/semaine présentaient une atrophie des testicules; de plus, on a remarqué des taches blanches aux points d'injection. L'atrophie des testicules était due à l'effet hormonal de l'acétate de leuprolide; on a établi à 100 mg/kg/semaine la dose ne provoquant pas d'effet toxique.

Dans une autre étude de toxicité, on a administré à des rats mâles de l'acétate de leuprolide pour suspension à effet prolongé par voie sous-cutanée une fois par semaine pendant trois semaines à raison de 30 mg/kg/semaine (équivalent à 2,4 mg/kg/semaine d'acétate de leuprolide injectable). On a observé une atrophie des testicules et une légère induration. La dose n'entraînant pas d'effet toxique a été établie à 30 mg/kg/semaine.

Dans une troisième étude, on a administré de l'acétate de leuprolide pour suspension à effet prolongé par voie sous-cutanée à des groupes de rats et de rates à raison de 0, de 10, de 30 et de 100 mg/kg/semaine une fois par semaine pendant 13 semaines (équivalent à 0, à 0,8, à 2,4 et à 8,0 mg/kg/semaine d'acétate de leuprolide injectable). On a signalé une atrophie des testicules et une induration au point d'injection; chez les rates, il était impossible d'ouvrir le vagin pendant toute la durée de l'administration du médicament. L'acétate de leuprolide pour suspension à effet prolongé a donné lieu à des modifications associées aux effets pharmacologiques prévus. La dose n'entraînant pas d'effet toxique a été établie à 100 mg/kg/semaine.

Études chez le chien

Dans deux études différentes, des beagles mâles et femelles ont reçu de l'acétate de leuprolide pour suspension à effet prolongé par voie sous-cutanée pendant 13 semaines, une fois par semaine, à raison de 10, de 30 et de 100 mg/kg/semaine, équivalent à 0,8, à 2,4 et à 8 mg/kg/semaine d'acétate de leuprolide injectable. Aucun décès n'est survenu. Les signes et symptômes observés sont notamment des lésions inflammatoires aux points d'injection et des modifications atrophiques des glandes sexuelles primaires et secondaires. Les modifications aux points d'injection, tant chez le groupe témoin que chez les groupes faisant l'objet de l'étude, étaient attribuables aux microcapsules plutôt qu'au leuprolide et étaient réversibles.

Études spéciales

LUPRON DEPOT

Études chez le lapin

Dans une étude préliminaire, des lapins mâles ont reçu une seule injection (1 mL/animal) de l'acétate de leuprolide pour suspension à effet prolongé dosée à 15 % dans le tissu sous-cutané de l'abdomen pour évaluer l'irritation locale.

On a observé une accumulation du médicament évalué au point d'injection aux jours 2 et 14 après l'injection, ainsi qu'une légère hémorragie et une dilatation des capillaires le 50^e jour après l'injection. L'acétate de leuprolide pour suspension à effet prolongé n'a pas produit d'irritation sous-cutanée marquée chez les lapins ayant fait l'objet de l'étude.

Dans une deuxième étude visant à évaluer l'irritation, on a injecté par voie intramusculaire à des lapins mâles une fois ou quatre fois successives de l'acétate de leuprolide pour suspension à effet prolongé dosée à 15 %. On a comparé les résultats obtenus avec ceux qui faisaient suite à l'administration d'un placebo sous forme de microcapsules ou d'une solution à 0,75 % d'acide acétique à titre de témoin positif. On a signalé une accumulation du médicament aux points d'injection et de légers signes d'irritation (hémorragie, œdème, inflammation). L'acétate de leuprolide pour suspension à effet prolongé a produit les mêmes effets à la même intensité que le placebo en microcapsules, mais ces effets étaient moindres que ceux de la solution témoin positif (acide acétique à 0,75 %); quatre injections n'ont pas aggravé ces effets.

Les effets de toxicité et d'irritation au point d'injection associés à LUPRON DEPOT (SR sur 3 mois) ont été étudiés chez les lapins. On a administré à des lapins des doses de 11,25 mg/mL par voie intramusculaire et de 5,64 mg/mL par voie sous-cutanée. L'injection intramusculaire était pratiquée dans le muscle vaste externe gauche, et l'injection sous-cutanée était pratiquée dans la région abdominale. Seuls de légers changements irritatifs, tels qu'une légère hémorragie et la dégénérescence des fibres musculaires, ont été signalés deux jours après l'injection. On a également signalé la présence de tissu de granulation formé de macrophages et de cellules géantes multinucléées. La taille de ce tissu de granulation a diminué 13 semaines après l'injection. Ces changements étaient donc dus principalement à des réactions à un corps étranger causées par la persistance de la préparation en microcapsules.

Études chez le cobaye

Deux études ont été réalisées pour évaluer les risques d'anaphylaxie générale ou d'hypersensibilité retardée chez des cobayes ayant reçu de l'acétate de leuprolide pour suspension à effet prolongé.

Étude préliminaire de potentiel antigénique. On a administré de l'acétate de leuprolide pour suspension à effet prolongé à des cobayes à raison de 123 mg/kg toutes les deux semaines, quatre fois par voie intramusculaire et une fois par voie sous-cutanée, deux semaines après la dernière administration intramusculaire. On a comparé les résultats obtenus avec ceux des animaux témoins traités qui ont reçu 122 mg/kg d'un placebo sous forme de microcapsules par voie intrapéritonéale ou 5 mg/animal d'ovalbumine par voie intraveineuse. On n'a observé aucune réaction anaphylactique générale chez les animaux traités par l'acétate de leuprolide pour suspension à effet prolongé et avec le placebo, mais on a signalé une faible production d'anticorps équivoque chez certains.

Dans une deuxième étude, on a comparé le risque de sensibilisation avec l'acétate de leuprolide pour suspension à effet prolongé à des doses de 50 mg/animal/prise administrées par voie intramusculaire (anaphylaxie générale) ou à des doses d'environ 7,2 mg/animal/prise (0,05 mL d'une suspension de 144,23 mg/mL) administrées par voie intradermique (hypersensibilité retardée) aux effets provoqués par la gélatine, l'albumine d'œuf ou le captan. Aucun signe de réaction anaphylactique ni d'hypersensibilité retardée n'a été observé avec l'acétate de leuprolide pour suspension à effet prolongé, tandis que les autres produits ont donné lieu à des signes de réaction anaphylactique (grattage du museau, éternuements, dyspnée ou irritation locale).

Mutagenicité et carcinogénicité

Mutagenicité

LUPRON

Le leuprolide a été étudié in vitro et in vivo à l'aide de systèmes portant sur des bactéries et des mammifères.

On a étudié l'effet mutagène du leuprolide in vitro avec salmonella et saccharomyces, en la présence et en l'absence d'une enzyme extraite des microsomes hépatiques de rats auxquels on avait injecté la substance aroclor-1254; on n'a décelé aucun signe de mutagenicité.

Le leuprolide s'est révélé non mutagène dans des études cytogénétiques réalisées in vivo chez le rat ou dans l'expérience du gène létal dominant de la souris, aux doses de 0, de 1, de 2 et de 4 mg/kg administrées par voie sous-cutanée.

Aucune de ces études, qu'elles aient été menées in vitro ou in vivo, n'a mis en évidence le pouvoir mutagène du leuprolide.

LUPRON DEPOT

Dans le test d'Ames, où l'on a utilisé les souches TA 98, TA 100, TA 1535 et TA 1537 de *S. typhimurium* et la souche WP2hcr de *E. coli*, l'acétate de leuprolide pour suspension à effet prolongé n'a pas présenté d'effet mutagène à des doses variant de 0,03 à 10 mg/lame, quel que soit le traitement effectué sur le système d'activation métabolique des mammifères (mélange S-9).

Carcinogénicité

LUPRON DEPOT

On a réalisé deux études de carcinogénicité d'une durée de deux ans sur des rongeurs. On a administré quotidiennement à des rats et à des souris du leuprolide à raison de 0,6, de 1,5 et de 4 mg/kg/jour et de 0,6, de 6 et de 60 mg/kg/jour, respectivement.

Chez les rats, une autopsie pratiquée au bout de 12 mois a permis de noter une hyperplasie, une hypertrophie et des adénomes bénins de l'hypophyse dont la fréquence était liée à la dose. Par ailleurs, chez les rats et les rates ayant reçu pendant 24 mois par voie sous-cutanée de fortes doses quotidiennes du médicament (de 0,6 à 4 mg/kg), on a observé des adénomes bénins de l'hypophyse dont la fréquence, significative au point de vue statistique, était liée à la dose.

Chez les souris, l'administration de doses allant jusqu'à 60 mg/kg pendant deux ans n'a pas provoqué de néoplasmes ni d'anomalies hypophysaires secondaires à la prise du médicament.

On a traité des patients par le leuprolide à des doses pouvant atteindre 10 mg/jour pour une période allant jusqu'à trois ans et 20 mg/jour pendant deux ans. Aucun des patients traités n'a accusé de signes cliniques d'anomalies hypophysaires.

Reproduction et tératologie

Fertilité et reproduction

LUPRON DEPOT

Le leuprolide ne se prête pas à des études de fertilité et de reproduction, étant donné qu'il affecte l'axe hypophysogonadique et, par conséquent, les glandes endocrines sexuelles. Il y aurait donc une diminution de la fertilité et de la capacité de reproduction.

Les études cliniques et pharmacologiques portant sur l'acétate de leuprolide ou d'autres analogues de la GnRH ont indiqué qu'il se produit une réversibilité complète de la suppression

de la fertilité lorsque l'on cesse d'administrer le produit après une administration continue pendant des périodes maximales de 24 semaines.

Bien qu'aucune étude n'ait été effectuée chez l'enfant afin d'évaluer la réversibilité complète de la suppression de la fertilité, des études chez les animaux (rats et singes à l'âge prépubère et adulte) portant sur l'acétate de leuprolide et d'autres analogues de la GnRH ont permis de constater un rétablissement fonctionnel de la fertilité. Cependant, à la suite d'une étude portant sur l'acétate de leuprolide, les rats mâles immatures ont présenté une dégénérescence tubulaire des testicules, même après une période de rétablissement. Malgré l'absence de rétablissement sur le plan histologique, les mâles traités étaient aussi fertiles que les animaux témoins. En outre, aucune modification histologique n'a été observée chez les rates à la fin du même protocole. Autant dans le cas des mâles que des femelles, les rejetons des animaux traités ont semblé normaux. L'effet du traitement des parents sur la reproduction des animaux de la génération F1 n'a pas été évalué. La portée clinique de ces résultats n'a pas été établie.

Tératologie

LUPRON DEPOT

Le leuprolide administré à des rates gravides aux doses de 0, de 1, de 3 et de 10 mcg/kg/jour, du 6^e au 15^e jour de la gestation (période cruciale de l'organogenèse), ne s'est pas révélé tératogène. À la dose de 10 mcg/kg/jour, le leuprolide a augmenté la fréquence des résorptions embryonnaires; les fœtus survivants ne présentaient pas d'anomalies. La dose n'entraînant pas d'effet toxique a été établie à 3 mcg/kg/jour.

Le leuprolide administré à des doses de 0, de 0,1, de 0,3 et de 1,0 mcg/kg/jour durant la période cruciale de l'organogenèse, soit du 6^e au 18^e jour de la gestation, a augmenté l'incidence des résorptions embryonnaires chez des lapines gravides. Les fœtus survivants n'accusaient aucune anomalie.

RÉFÉRENCES

1. 21-320_Plenaxi-BioPharmr consulté en ligne dans le site Web de la FDA au www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2003/21-320_Plenaxis_BioPharmr.pdf.
2. Collinson MP, Tyrell CJ, Hutton C. Osteoporosis occurring in two patients receiving LHRH analogs for carcinoma of the prostate. *Calcif Tissue Int* 1994;54:327-8.
3. Corbin A. From Contraception to Cancer: A review of the therapeutic applications of LHRH analogues as antitumor agents. *Yale J Biol Med* 1982;55:27.
4. Dawood MY, Ramos J, Khan-Dawood FS. Depot leuprolide acetate versus danazol for treatment of pelvic endometriosis: changes in vertebral bone mass and serum estradiol and calcitonin. *Fert Steril* 1995;63(6):1177-83.
5. Eisenberger MA, O'Dwyer PJ, Friedman MA. GnRH Analogues: A new therapeutic approach for prostatic carcinoma. *J Clin Oncology* 1986; 4(3):414-24.
6. Elder JS, Gibbons RP. Advances in the treatment of prostatic cancer. *West J Med* 1985;143(3):342-5.
7. Garnick MB, Glode LM, Smith JA, Max DT. Leuprolide: A review of its effects in comparison with DES in the treatment of advanced cancer of the prostate. *Br J Clin Prac* 1985;73-6.
8. Glode LM. Leuprolide Therapy in Advanced Prostatic Cancer. *Am Soc Clin Oncol Proc* 1982;1:110.
9. Glode LM. The biology of GnRH and its analogs. *Urology* 1986;27(1):16-9.
10. Imai K, Yamanaka H, Yuasa H, Yoshida M, Asana M, Kaetu I, Yamazaki I, Suzuki K. The sustained release of LHRH agonist from LHRH agonist - polymer composite in patients with prostatic cancer. *Prostate* 1986;8:325-32.
11. Johansen JS, Riis BJ, Hassager C, Moen M, Jacobson J, Christiansen C. The effect of a gonadotropin-releasing hormone agonist analog (Nafarelin) on bone metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67:701-6.
12. Levine GN, D'Amico AV, Berger P, Clark PE, Eckel RH, Keating NL, Milani RV, Sagalowsky AI, Smith MR, Zakai N. American Heart Association Council on Clinical Cardiology and Council on Epidemiology and Prevention, the American Cancer Society,

and the American Urological Association. Androgen-deprivation therapy in prostate cancer and cardiovascular risk: a science advisory from the American Heart Association, American Cancer Society, and American Urological Association: endorsed by the American Society for Radiation Oncology. *Circulation*. 2010 Feb 16;121(6):833-40. Publié en ligne le 1^{er} février 2010. PubMed PMID: 20124128

13. MacLeod TL, Eisen A, Sussman GL. Anaphylactic reaction to synthetic luteinizing hormone-releasing hormone. *Fertil Steril* sept. 1987;43(3):500-2.
14. Marzulli F, Maguire HC Jr. Usefulness and limitations of various guinea pig test methods in detecting human skin sensitizers - validation of guinea pigs test for skin sensitivity. Dans : *Fd Chem Tox*. Pergamon Press Ltd. 1985;20:67-74.
15. McGrath SA, Diamond T. Osteoporosis as a complication of orchiectomy in 2 elderly men with prostatic cancer. *J Urol* 1995;154:535-6.
16. Parmar H, Lightman SL, Allen L, Philips RH, Edwards L, Schally AU. Randomized controlled study of orchiectomy vs long acting D-Trp-6-LHRH microcapsules in advanced prostatic carcinoma. *Lancet* 1985;1201-5.
17. Rajfer J, Swerdloff RS, Heber DM. Testicular histology following gonadotropin - releasing hormone agonist treatment. *Fertil Steril* 1984;42(5):765-71.
18. Roger M, Duchier J, Lahlou N, Nahoul K, Schally AV. Treatment of prostatic adenocarcinoma with D-Trp-6-LHRH: plasma hormone levels after daily subcutaneous injections and periodic administration of delayed-release preparation. *Prostate* 1985;7:271-82.
19. Santen RJ, English HF, Warner BA. GnRH super agonist treatment of prostate cancer: hormonal effects with and without an androgen biosynthesis inhibitor. Dans : *LHRH and its analogues*, Labrie F, Bélanger A, Dupont A, dir. Elsevier Sc Publisher B.V. 1984;336-48.
20. Slack NH, Mittelman A, Brady MF, Murphy GP, and Investigators of the National Prostatic Cancer Project. The importance of the stable category for chemotherapy treated patients with advanced and relapsing prostate cancer. *Cancer* 1980;46:2393-402.
21. Smith JA Jr. LHRH analogs in the treatment of prostatic cancer. *Urology* 1986;27(1):9-15.
22. Smith JA Jr. Clinical application of LHRH analog therapy in patients with metastatic carcinoma of the prostate. Dans : *New hormonal treatment for prostate cancer*. Garnick M, dir., 1985;9-12.

23. Smith JA Jr. Androgen suppression by a gonadotropin-releasing hormone analog in patients with metastatic carcinoma of the prostate. *J Urol* 1984;131:1110-2.
24. Trachtenberg J. The treatment of metastatic cancer with a potent luteinizing hormone releasing hormone analogue. *J Urol (É.-U.)* 1983;129(6):1149-52.
25. Vickery BH. Comparison of the potential for therapeutic utilities with gonadotropin - releasing hormone agonists and antagonists. *Endocrinol Rev* 1986;7(1):115-24.
26. Visscher GE, Robinson RL, Maulding HU, Fong JW, Pearson JE, Argentieri GJ. Biodegradation of and tissue reaction to 50:50 poly (DL-lactide-glycolide) microcapsules. *J Biomed Mater Res* 1985;9:349-65.
27. Warner B, Santen RJ, Max DT. Effects of leuprolide on steroidogenesis when used to treat prostatic carcinoma. *J Androl* 1983;14.
28. Wettlaufer: Prostatic cancer patients respond to leuprolide. *Urology* 1982;10:2-36.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DU PATIENT

Pr LUPRON®

Acétate de leuprolide injectable

Ce document constitue la troisième et dernière partie de la monographie de LUPRON publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de LUPRON et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce document n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de LUPRON. Si vous avez des questions à propos de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

LUPRON est utilisé pour le traitement palliatif du cancer de la prostate. Un traitement palliatif consiste à soulager les symptômes d'une maladie et ne vise pas à guérir cette dernière.

Comment agit ce médicament :

Sur le plan chimique, l'acétate de leuprolide est semblable à l'hormone de libération des gonadotropines (GnRH ou LH-RH), qui est présente à l'état naturel dans l'organisme. Normalement, votre organisme libère de petites quantités de GnRH, ce qui déclenche des réactions qui stimulent la production des hormones sexuelles. Les injections de LUPRON interrompent ces réactions; les testicules ne produisent alors plus de testostérone. La réduction du taux de testostérone entraîne une diminution des symptômes associés au cancer de la prostate.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

LUPRON ne doit pas être utilisé chez :

- les patients allergiques à l'acétate de leuprolide, à des nonapeptides semblables (par ex., histrelina, desoréline), ou à l'un des ingrédients non médicinaux contenus dans LUPRON;
- les femmes qui sont enceintes ou qui peuvent le devenir;
- les femmes qui allaitent.

L'ingrédient médicinal est :

L'acétate de leuprolide

Les ingrédients non médicinaux sont :

Un flacon multidose de 2,8 mL contient de l'alcool benzylique, du chlorure de sodium et de l'eau stérile pour préparations injectables,

ainsi que de l'hydroxyde de sodium et (ou) de l'acide acétique.

Les formes posologiques sont :

LUPRON est un médicament qui renferme 5 mg d'acétate de leuprolide par mL. Les flacons multidoses de 2,8 mL sont offerts en nécessaires de 14 jours.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions impératives

LUPRON doit être prescrit par un médecin qui a de l'expérience dans l'emploi de ce type de médicaments.

LUPRON peut causer :

- une aggravation des symptômes du cancer de la prostate au début du traitement;
- une perte de tissu osseux (ostéoporose).

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser LUPRON si :

- vous êtes allergique à l'un des éléments entrant dans la composition du médicament;
- vous avez des antécédents d'uropathie obstructive (difficulté à uriner en raison d'une obstruction des voies urinaires);
- vous avez des antécédents familiaux d'ostéoporose ou vous utilisez régulièrement des produits qui peuvent réduire la masse osseuse, tels que des anticonvulsifs, des corticostéroïdes, de l'alcool et (ou) du tabac. LUPRON peut causer une perte de tissu osseux et entraîner un risque supplémentaire chez les patients qui ont de tels antécédents;
- vous avez déjà souffert ou l'on croit que vous souffrez de convulsions, d'épilepsie, de troubles cérébrovasculaires, d'anomalies du système nerveux central ou de tumeur au cerveau;
- vous prenez un ou d'autres médicaments qui ont été associés à la survenue de convulsions, comme le bupropion et les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS), utilisés pour traiter la dépression;
- vous avez des antécédents de maladie ou de troubles cardiaques ou souffrez d'une affection héréditaire appelée « syndrome du QT long congénital »;
- vous souffrez d'hyperglycémie (diabète). LUPRON peut avoir des effets sur votre glycémie et il se peut que vous deviez mesurer votre glycémie plus souvent pendant votre traitement par LUPRON;
- vous présentez un faible taux de globules rouges. LUPRON peut causer une diminution du nombre de globules rouges (anémie).

Au cours des premières semaines de traitement par LUPRON, il se peut que vos symptômes s'aggravent ou que vous présentiez de nouveaux symptômes, notamment des douleurs osseuses, la présence de sang dans votre urine ou de la difficulté à uriner.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Avisez votre médecin et votre pharmacien si vous prenez, avez pris ou prévoyez prendre d'autres médicaments, y compris des médicaments en vente libre (contre le rhume, les nausées, etc.), et plus particulièrement si vous prenez l'un ou l'autre des médicaments suivants :

- médicaments utilisés pour régulariser le rythme cardiaque, comme la quinidine, le disopyramide, l'amiodarone, le dronédarone, le sotalol, le dofétilide, l'ibutilide (p. ex., Corvert[®]), le flécaïnide (p. ex., Tambocor[®]), le propafénone (p. ex., Rythmol[®]);
- médicaments utilisés pour traiter la schizophrénie, comme la chlorpromazine;
- médicaments pour traiter la dépression, comme l'amitriptyline, la nortriptyline;
- médicaments semblables à la morphine, comme la méthadone;
- certains antibiotiques et autres antimicrobiens, comme l'érythromycine, la clarithromycine (p. ex., Biaxin[®]), l'azithromycine (p. ex., Zithromax[®]), la moxifloxacine (p. ex., Avelox[®]);
- antimalariens, comme la quinine;
- antifongiques;
- médicaments utilisés pour prévenir les nausées et les vomissements causés par une chimiothérapie anticancéreuse, une radiothérapie ou consécutifs à une intervention chirurgicale, comme l'ondansétron (p. ex., Zofran[®]);
- médicaments utilisés pour soulager les bronchospasmes dans des affections comme l'asthme ou la maladie pulmonaire obstructive chronique, comme le salbutamol (p. ex., Ventolin[®]).

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

La dose recommandée de LUPRON est de 1 mg (0,2 mL), administré par voie sous-cutanée en une seule injection quotidienne.

Seule une petite quantité de LUPRON est nécessaire chaque jour. Utilisez la seringue recommandée, soit une seringue jetable stérilisée de ½ cc (voir le dépliant *Instructions d'utilisation*). Les seringues sont fournies avec le nécessaire d'administration pour le patient.

Changez de point d'injection comme vous l'a recommandé le médecin.

Voici, à titre indicatif, les points d'injection habituels :

SUGGESTION POUR LA ROTATION DES POINTS D'INJECTION



Surdosage :

En cas de surdosage, communiquez avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région immédiatement, même si vous ne présentez aucun symptôme.

Dose oubliée :

Suivez ces instructions, à moins d'indications contraires de la part du médecin : si vous oubliez de pratiquer l'injection à l'heure habituelle, vous devez le faire dès que possible le même jour. Si vous ne vous en rappelez pas le jour même, alors vous ne devez pas injecter la dose oubliée, mais plutôt attendre l'injection suivante. Il ne faut pas injecter deux doses à la fois.

N'arrêtez pas vos injections quotidiennes parce que vous vous sentez mieux. Vous devez recevoir une injection par jour pour que LUPRON continue d'être efficace.

Il est très important que votre médecin suive le progrès de votre état à l'occasion de visites régulières.

EFFETS SECONDAIRES : MESURES À PRENDRE

Des rapports postcommercialisation ont fait état de convulsions chez des patients recevant LUPRON. Parmi ces patients, on retrouvait des femmes et des enfants, des patients ayant des antécédents de convulsions, d'épilepsie, de troubles cérébrovasculaires, d'anomalies ou de tumeurs du système nerveux central ainsi que des patients qui recevaient en concomitance des médicaments ayant été associés à des convulsions tel que le bupropion et les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine. Des cas de convulsions ont également été signalés chez des patients en l'absence des conditions précitées.

Au cours des premières semaines de traitement par LUPRON, votre taux de testostérone va d'abord augmenter, pour ensuite diminuer sur une période de plusieurs semaines. Durant cette période, certains patients peuvent présenter une exacerbation des symptômes urinaires et (ou) une aggravation temporaire des douleurs osseuses. **Si cela vous arrive, communiquez avec votre médecin immédiatement.**

Les effets secondaires suivants surviennent fréquemment à la suite de l'augmentation initiale du taux de testostérone et sont attribuables à la diminution du taux de testostérone dans l'organisme :

- douleur généralisée ou symptômes pseudo-grippaux;
- bouffées de chaleur / sudation;
- douleurs articulaires et musculaires;
- modifications de l'humeur, y compris l'état dépressif;
- aggravation des symptômes urinaires.

Si ces effets secondaires persistent ou sont graves, avisez votre médecin immédiatement.

Avisez votre médecin si vous présentez de nouveaux symptômes de dépression ou une aggravation de ces derniers suivant le début du traitement par LUPRON.

Une réaction cutanée locale peut se produire : démangeaisons, rougeur, sensation de brûlure et (ou) enflure au point d'injection. Ces réactions sont habituellement bénignes et disparaissent en quelques jours. Si elles persistent ou s'aggravent, informez-en votre médecin.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Fréquent	Diminution de la taille des testicules		✓	
	Difficulté à uriner		✓	
	Maux de tête	✓		
	Bouffées de chaleur		✓	
	Impuissance / diminution de la libido		✓	
	Éruptions accompagnées de démangeaisons		✓	
	Réactions cutanées, incluant réaction au point d'injection		✓	
	Vomissements / nausées	✓		
Peu fréquent	Enflure ou engourdissement anormaux des membres		✓	
	Convulsions		✓	
	Douleur osseuse intense		✓	
	Douleur vive à la poitrine ou à l'abdomen		✓	
	Troubles de la vision		✓	
Fréquence inconnue (signalé après la commercialisation)	Apparition ou aggravation d'un essoufflement, particulièrement à l'effort; toux sèche/pneumopathie interstitielle (inflammation du tissu pulmonaire)		✓	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien	Cessez de prendre le médicament et
Lésions hépatiques graves (coloration jaunâtre de la peau et des yeux, nausées, vomissements, diminution ou perte de l'appétit, fatigue, démangeaisons, douleur abdominale, saignements et ecchymoses (bleus).	✓	✓

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Si vous ressentez des effets inattendus lors de votre traitement par LUPRON, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez les flacons ou les nécessaires LUPRON au réfrigérateur entre 2 et 8 °C et à l'abri de la lumière (laissez le produit dans son emballage jusqu'au moment de l'utiliser).

Comme pour tout autre médicament, GARDEZ LUPRON HORS DE LA PORTÉE DES ENFANTS.

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES

Vous pouvez déclarer à Santé Canada tout effet secondaire soupçonné associé à l'utilisation de produits de santé :

- en visitant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables) pour obtenir de l'information sur la façon de signaler un effet indésirable en ligne, par la poste ou par télécopieur;
- en composant le 1-866-234-2345 (sans frais).

REMARQUE : Si vous désirez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut obtenir la plus récente version de ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, à l'adresse suivante :

www.abbvie.ca

ou en communiquant avec Corporation AbbVie, Saint-Laurent, Québec, H4S 1Z1, au numéro 1-888-704-8271.

Ce document a été préparé par Corporation AbbVie.

Dernière révision : 3 janvier 2018.

Avelox, Biaxin, Corvert, Rythmol, Tambocor, Ventolin, Zithromax et Zofran sont des marques déposées de leurs propriétaires respectifs et ne sont pas des marques de commerce de Corporation AbbVie.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DU PATIENT

Pr LUPRON DEPOT®

Acétate de leuprolide pour suspension à effet prolongé

Ce document constitue la troisième et dernière partie de la monographie de LUPRON DEPOT publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de LUPRON DEPOT et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce document n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de LUPRON DEPOT. Si vous avez des questions à propos de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

LUPRON DEPOT est utilisé pour le traitement palliatif du cancer de la prostate. Un traitement palliatif consiste à soulager les symptômes d'une maladie et ne vise pas à guérir cette dernière.

Comment agit ce médicament :

Sur le plan chimique, l'acétate de leuprolide est semblable à l'hormone de libération des gonadotropines (GnRH ou LH-RH), qui est présente à l'état naturel dans l'organisme. Normalement, votre organisme libère de petites quantités de GnRH, ce qui déclenche des réactions qui stimulent la production des hormones sexuelles. Les injections de LUPRON DEPOT interrompent ces réactions; les testicules ne produisent alors plus de testostérone. La réduction du taux de testostérone entraîne une diminution des symptômes associés au cancer de la prostate.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

LUPRON DEPOT ne doit pas être utilisé chez :

- les patients allergiques à l'acétate de leuprolide, à des nonapeptides semblables (par ex., histreline, desoréline), ou à l'un des ingrédients non médicinaux contenus dans LUPRON DEPOT;
- les femmes qui sont enceintes ou qui peuvent le devenir;
- les femmes qui allaitent.

L'ingrédient médicinal est :

L'acétate de leuprolide

Les ingrédients non médicinaux sont :

LUPRON DEPOT à 7,5 mg (à libération prolongée sur 1 mois) renferme également les ingrédients suivants : carboxyméthylcellulose sodique, copolymère des acides DL-lactique et glycolique, D-mannitol, acide acétique glacial, polysorbate 80, gélatine et eau pour préparations injectables.

LUPRON DEPOT à 22,5 mg (à libération prolongée sur 3 mois) et à 30,0 mg (à libération prolongée sur 4 mois) renferment également les ingrédients suivants : carboxyméthylcellulose sodique, D-mannitol, acide acétique glacial, acide polylactique, polysorbate 80 et eau pour préparations injectables.

Les formes posologiques sont :

LUPRON DEPOT se présente en seringues à double compartiment préremplies contenant de l'acétate de leuprolide sous forme de microsphères à libération progressive; le produit doit être reconstitué à l'aide d'un solvant spécial avant d'être administré par injection intramusculaire. LUPRON DEPOT est offert en trois concentrations : 7,5 mg (à libération prolongée sur 1 mois), 22,5 mg (à libération prolongée sur 3 mois) et 30,0 mg (à libération prolongée sur 4 mois).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions impératives

LUPRON DEPOT doit être prescrit par un médecin qui a de l'expérience dans l'emploi de ce type de médicaments.

LUPRON DEPOT peut causer :

- une aggravation des symptômes du cancer de la prostate au début du traitement;
- une perte de tissu osseux (ostéoporose).

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser LUPRON DEPOT si :

- vous êtes allergique à l'un des éléments entrant dans la composition du médicament;
- vous avez des antécédents d'uropathie obstructive (difficulté à uriner en raison d'une obstruction des voies urinaires);
- vous avez des antécédents familiaux d'ostéoporose ou vous utilisez régulièrement des produits qui peuvent réduire la masse osseuse, tels que des anticonvulsivants, des corticostéroïdes, de l'alcool et (ou) du tabac. LUPRON DEPOT peut causer une perte de tissu osseux et entraîner un risque supplémentaire chez les patients qui ont de tels antécédents;
- vous avez déjà souffert ou l'on croit que vous souffrez de

convulsions, d'épilepsie, de troubles cérébrovasculaires, d'anomalies du système nerveux central ou de tumeur au cerveau;

- vous prenez un ou d'autres médicaments qui ont été associés à la survenue de convulsions, comme le bupropion et les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS), utilisés pour traiter la dépression;
- vous avez des antécédents de maladie ou de troubles cardiaques ou souffrez d'une affection héréditaire appelée « syndrome du QT long congénital »;
- vous souffrez d'hyperglycémie (diabète). LUPRON DEPOT peut avoir des effets sur votre glycémie et il se peut que vous deviez mesurer votre glycémie plus souvent pendant votre traitement par LUPRON DEPOT;
- vous présentez un faible taux de globules rouges. LUPRON DEPOT peut causer une diminution du nombre de globules rouges (anémie).

Au cours des premières semaines de traitement par LUPRON DEPOT, il se peut que vos symptômes s'aggravent ou que vous présentiez de nouveaux symptômes, notamment des douleurs osseuses, la présence de sang dans votre urine ou de la difficulté à uriner.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Avisez votre médecin et votre pharmacien si vous prenez, avez pris ou prévoyez prendre d'autres médicaments, y compris des médicaments en vente libre (contre le rhume, les nausées, etc.), et plus particulièrement si vous prenez l'un ou l'autre des médicaments suivants :

- médicaments utilisés pour régulariser le rythme cardiaque, comme la quinidine, le disopyramide, l'amiodarone, le dronedarone, le sotalol, le dofétilide, l'ibutilide (p. ex., Corvert[®]), le flécaïnide (p. ex., Tambocor[®]), le propafénone (p. ex., Rythmol[®]);
- médicaments utilisés pour traiter la schizophrénie, comme la chlorpromazine;
- médicaments pour traiter la dépression, comme l'amitriptyline, la nortriptyline;
- médicaments semblables à la morphine, comme la méthadone;
- certains antibiotiques et autres antimicrobiens, comme l'érythromycine, la clarithromycine (p. ex., Biaxin[®]), l'azithromycine (p. ex., Zithromax[®]), la moxifloxacine (p. ex., Avelox[®]);
- antimalariens, comme la quinine;
- antifongiques;
- médicaments utilisés pour prévenir les nausées et les vomissements causés par une chimiothérapie anticancéreuse, une radiothérapie ou consécutifs à une intervention chirurgicale, comme l'ondansétron (p. ex., Zofran[®]);

- médicaments utilisés pour soulager les bronchospasmes dans des affections comme l'asthme ou la maladie pulmonaire obstructive chronique, comme le salbutamol (p. ex., Ventolin[®]).

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

Si vous recevez LUPRON DEPOT à 7,5 mg (à libération prolongée sur 1 mois), voyez votre médecin **une fois par mois** pour recevoir votre injection.

Si vous recevez LUPRON DEPOT à 22,5 mg (à libération prolongée sur 3 mois), voyez votre médecin **une fois tous les trois mois** pour recevoir votre injection.

Si vous recevez LUPRON DEPOT à 30,0 mg (à libération prolongée sur 4 mois), voyez votre médecin **une fois tous les quatre mois** pour recevoir votre injection.

Il est très important que votre médecin suive le progrès de votre état à l'occasion de visites régulières. Votre médecin, ou votre professionnel de la santé, vous injectera LUPRON DEPOT pendant ces visites.

Si vous souhaitez obtenir plus de renseignements, consultez votre médecin.

Surdosage :

En cas de surdosage, communiquez avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région immédiatement, même si vous ne présentez aucun symptôme.

EFFETS SECONDAIRES : MESURES À PRENDRE

Des rapports postcommercialisation ont fait état de convulsions chez des patients recevant LUPRON DEPOT. Parmi ces patients, on retrouvait des femmes et des enfants, des patients ayant des antécédents de convulsions, d'épilepsie, de troubles cérébrovasculaires, d'anomalies ou de tumeurs du système nerveux central ainsi que des patients qui recevaient en concomitance des médicaments ayant été associés à des convulsions tel que le bupropion et les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine. Des cas de convulsions ont également été signalés chez des patients en l'absence des conditions précitées.

Au cours des premières semaines de traitement par LUPRON DEPOT, votre taux de testostérone va d'abord augmenter, pour ensuite diminuer sur une période de plusieurs semaines. Durant cette période, certains patients peuvent présenter une exacerbation

des symptômes urinaires et (ou) une aggravation temporaire des douleurs osseuses. **Si cela vous arrive, communiquez avec votre médecin immédiatement.**

Les effets secondaires suivants surviennent fréquemment à la suite de l'augmentation initiale du taux de testostérone et sont attribuables à la diminution du taux de testostérone dans l'organisme :

- douleur généralisée ou symptômes pseudo-grippaux;
- bouffées de chaleur / sudation;
- douleurs articulaires et musculaires;
- modifications de l'humeur, y compris l'état dépressif;
- aggravation des symptômes urinaires.

Si ces effets secondaires persistent ou sont graves, avisez votre médecin immédiatement.

Avisez votre médecin si vous présentez de nouveaux symptômes de dépression ou une aggravation de ces derniers suivant le début du traitement par LUPRON DEPOT.

Une réaction cutanée locale peut se produire : démangeaisons, rougeur, sensation de brûlure et (ou) enflure au point d'injection. Ces réactions sont habituellement bénignes et disparaissent en quelques jours. Si elles persistent ou s'aggravent, informez-en votre médecin.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Fréquent	Diminution de la taille des testicules		✓	
	Maux de tête	✓		
	Bouffées de chaleur		✓	
	Impuissance / diminution de la libido		✓	
	Éruptions accompagnées de démangeaisons		✓	
	Réactions cutanées, incluant réaction au point d'injection		✓	
Peu fréquent	Enflure ou engourdissement anormaux des membres		✓	
	Convulsions		✓	
	Douleur osseuse intense		✓	
	Douleur vive à la poitrine ou à l'abdomen		✓	
	Troubles de la vision		✓	
Fréquence inconnue (signalé après la commercialisation)	Apparition ou aggravation d'un essoufflement, particulièrement à l'effort; toux sèche/pneumopathie interstitielle (inflammation du tissu pulmonaire)		✓	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien	Cessez de prendre le médicament et
Lésions hépatiques graves (coloration jaunâtre de la peau et des yeux, nausées, vomissements, diminution ou perte de l'appétit, fatigue, démangeaisons, douleur abdominale, saignements et ecchymoses (bleus).	✓	✓

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Si vous ressentez des effets inattendus lors de votre traitement par LUPRON DEPOT, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conserver le médicament entre 15 et 25 °C. Craint le gel.

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES

Vous pouvez déclarer à Santé Canada tout effet secondaire soupçonné associé à l'utilisation de produits de santé :

- en visitant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables) pour obtenir de l'information sur la façon de signaler un effet indésirable en ligne, par la poste ou par télécopieur;
- en composant le 1-866-234-2345 (sans frais).

REMARQUE : Si vous désirez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut obtenir la plus récente version de ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, à l'adresse suivante :

www.abbvie.ca

ou en communiquant avec Corporation AbbVie, Saint-Laurent, Québec, H4S 1Z1, au numéro 1-888-704-8271.

Ce document a été préparé par Corporation AbbVie.

Dernière révision : 3 janvier 2018.

Avelox, Biaxin, Corvert, Rythmol, Tambocor, Ventolin, Zithromax et Zofran sont des marques déposées de leurs propriétaires respectifs et ne sont pas des marques de commerce de Corporation AbbVie.