

# MONOGRAPHIE

PrLUPRON®

Acétate de leuprolide injectable

5 mg/mL

PrLUPRON DEPOT®

Acétate de leuprolide pour suspension à effet prolongé

Seringues à double compartiment préremplies contenant des microsphères lyophilisées stériles  
3,75 mg/seringue (libération prolongée [SR] sur 1 mois)  
et 7,5 mg/seringue (libération prolongée [SR] sur 1 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 26 novembre 1986

Date de la révision  
précédente :  
le 3 avril 2018  
Date de révision :  
le 25 juin 2019

N° de contrôle : 226966

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ .....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE .....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	5
EFFETS SECONDAIRES .....	8
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	11
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....	12
SURDOSAGE .....	16
ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	17
CONSERVATION ET STABILITÉ .....	20
INSTRUCTIONS DE MANIPULATION PARTICULIÈRES .....	20
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	21
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES .....</b>	<b>23</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	23
ÉTUDES CLINIQUES .....	24
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	26
TOXICOLOGIE .....	29
RÉFÉRENCES .....	36
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DU PARENT OU DU TUTEUR.....</b>	<b>38</b>
PrLUPRON® .....	38
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DU PARENT OU DU TUTEUR.....</b>	<b>42</b>
PrLUPRON DEPOT® .....	42

**LUPRON®**  
acétate de leuprolide injectable

**LUPRON DEPOT®**  
Acétate de leuprolide pour suspension à effet prolongé

**PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ**

**RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT**

<b>Voie d'administration</b>	<b>Forme posologique et concentration</b>	<b>Ingrédients non médicamenteux cliniquement importants<sup>a</sup></b>
<b>LUPRON</b>		
sous-cutanée	solution stérile offerte en flacon multidose 5 mg/mL	acide acétique, alcool benzylique, chlorure de sodium et hydroxyde de sodium.
<b>LUPRON DEPOT</b>		
intramusculaire	seringues à double compartiment préremplies contenant des microsphères lyophilisées stériles /  3,75 mg (libération prolongée [SR] sur 1 mois) et 7,5 mg (libération prolongée [SR] sur 1 mois)	carboxyméthylcellulose sodique, copolymère des acides DL-lactique et glycolique, D-mannitol, gélatine, acide acétique glacial et polysorbate 80
a. La liste complète des ingrédients figure à la rubrique <b>FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT</b> .		

**INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE**

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

- le traitement de la puberté précoce d'origine centrale chez l'enfant.

Les critères suivants servent à déterminer si le traitement convient à l'enfant :

1. Diagnostic clinique de puberté précoce d'origine centrale (idiopathique ou neurogène) se caractérisant par l'apparition des caractères sexuels secondaires avant l'âge de 8 ans chez la fille et de 9 ans chez le garçon.
2. Le diagnostic clinique doit être confirmé avant l'établissement du traitement selon les critères suivants :
  - (a) confirmation du diagnostic par une réponse pubertaire à l'épreuve de stimulation à l'hormone de libération des gonadotrophines (GnRH ou LH-RH); la sensibilité et la méthodologie de cette épreuve doivent être bien comprises;
  - (b) âge osseux supérieur de 1 an à l'âge chronologique.
3. L'évaluation de départ doit également comprendre les éléments suivants :
  - a) taille et poids;
  - b) dosage des stéroïdes sexuels;
  - c) dosage des stéroïdes surrénaliens afin d'exclure un diagnostic d'hyperplasie surrénalienne congénitale;
  - d) dosage de la  $\beta$ -gonadotrophine chorionique humaine afin d'exclure la présence d'une tumeur sécrétant de la gonadotrophine chorionique;
  - e) échographie du bassin, des surrénales et des testicules afin d'exclure la présence d'une tumeur sécrétant des stéroïdes;
  - f) tomодensitométrie de la tête afin d'exclure la présence d'une tumeur intracrânienne.

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

### **Gériatrie (personnes > 65 ans) :**

Consulter la monographie de LUPRON et de LUPRON DEPOT relative au cancer de la prostate pour connaître l'efficacité et l'innocuité de ce médicament chez cette population.

### **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. La liste complète des ingrédients figure à la rubrique **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.

LUPRON et LUPRON DEPOT sont contre-indiqués chez les femmes enceintes ou qui peuvent de le devenir. LUPRON DEPOT administré à des lapines à raison de 0,00024, de 0,0024 et de 0,024 mg/kg (soit de 1/1200 à 1/12 de la dose chez l'enfant) 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 2 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 injectable et LUPRON DEPOT doivent utiliser des méthodes de contraception non hormonales.**

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

## **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

### **Généralités**

Des rapports postcommercialisation ont fait état de convulsions chez des patients recevant un analogue de la GnRH, dont 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 2 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 2 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 3 ans et 20 mg/jour pendant 2 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, Mutagénicité et carcinogénicité**).

## **Puberté précoce d'origine centrale**

Pendant la 1<sup>re</sup> phase du traitement, les taux des gonadotrophines et des stéroïdes sexuels s'élèvent au-dessus des valeurs de départ en raison de l'effet stimulateur naturel du médicament. Il est donc possible d'observer une aggravation des signes et symptômes cliniques (voir **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**).

La non-observance du traitement ou une posologie incorrecte peuvent se traduire par une maîtrise insuffisante du processus pubertaire. Les conséquences de cet état de fait comprennent la réapparition des signes de puberté, comme la menstruation ainsi que le développement mammaire et testiculaire. Les conséquences à long terme d'une maîtrise insuffisante de la sécrétion des stéroïdes gonadiques sont inconnues, mais risquent de compromettre davantage la taille adulte.

## **Dépendance/tolérance**

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

## **Système endocrinien/métabolisme**

### **Variations de la densité osseuse**

La perte de masse osseuse est un aspect tout à fait normal du vieillissement, mais peut aussi être associée à un état d'hypoandrogénie causée par l'utilisation à long terme d'acétate de leuprolide. Chez les patients présentant d'importants facteurs de risque de diminution du contenu minéral osseux et (ou) de la masse osseuse, tels que des antécédents familiaux d'ostéoporose, une utilisation à long terme de corticostéroïdes ou d'anticonvulsivants ou une surconsommation à long terme d'alcool ou de tabac, 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 l'acétate de leuprolide.

### **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.

### **Foie/voies biliaires/pancréas**

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

### **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 qui font l'objet de la présente monographie sont destinés aux enfants et leur emploi n'est pas indiqué chez la femme. L'emploi de LUPRON DEPOT chez la femme est abordé dans la monographie de LUPRON DEPOT à 3,75 mg (SR sur 1 mois) et à 11,25 mg (SR sur 3 mois) relative à l'endométriose.

## **Femmes qui allaitent**

On ignore si l'acétate de leuprolide passe dans le lait maternel; LUPRON et LUPRON DEPOT sont donc contre-indiqués chez les patientes qui allaitent. L'emploi de LUPRON DEPOT chez la femme est abordé dans la monographie de LUPRON DEPOT à 3,75 mg (SR sur 1 mois) et à 11,25 mg (SR sur 3 mois) relative à l'endométriose.

## **Personnes âgées (> 65 ans)**

Consulter la monographie de LUPRON et de LUPRON DEPOT relative au cancer de la prostate pour connaître l'efficacité et l'innocuité de ce médicament chez cette population.

## **Surveillance et épreuves de laboratoire**

La réponse au traitement par LUPRON et LUPRON DEPOT doit être évaluée après 1 ou 2 mois de traitement par une épreuve de stimulation à la GnRH et le dosage des stéroïdes sexuels. L'évaluation de l'âge osseux doit être effectuée tous les 6 à 12 mois.

Les taux de stéroïdes sexuels peuvent augmenter ou s'élever au-dessus des taux prépubertaires, si la dose de leuprolide n'est pas appropriée (voir **MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS, Système endocrinien/métabolisme**). Une fois qu'une dose thérapeutique a été établie, les taux des gonadotrophines et des stéroïdes sexuels s'abaisseront pour atteindre les taux prépubertaires.

## **EFFETS SECONDAIRES**

### **Aperçu des effets secondaires du médicament**

Une aggravation possible des signes et symptômes au cours des premières semaines de traitement est un sujet d'inquiétude pour les patients qui présentent une puberté précoce d'origine centrale d'évolution rapide (voir **MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS**).

### **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.*

Au cours de 2 études menées chez des enfants qui présentaient une puberté précoce d'origine centrale, au moins 2 % des patients qui recevaient le produit ont signalé les effets secondaires



suivants; selon le médecin traitant, ces effets ont été jugés comme ayant un lien possible ou probable avec le leuprolide (voir **Tableau 1**). Les réactions qui ont été jugées non liées au médicament ont été exclues.

**Tableau 1. Effets secondaires ayant un lien possible ou probable avec le leuprolide et signalés chez au moins 2 % des patients ayant reçu ce médicament**

	Nombre de patients n = 421 (%)
<b>Organisme entier</b>	
Douleurs généralisées	12 (3)
Céphalées	11 (3)
Réactions au point d'injection, y compris abcès <sup>a</sup>	37 (9)
<b>Appareil cardiovasculaire</b>	
Vasodilatation	9 (2)
<b>Peau et annexes cutanées</b>	
Acné/séborrhée	8 (2)
Éruptions cutanées, y compris érythème polymorphe	12 (3)
<b>Système nerveux</b>	
Labilité émotionnelle	19 (5)
<b>Appareil génito-urinaire</b>	
Vaginite/saignements vaginaux/pertes vaginales	13 (3)

a. La plupart des effets secondaires était légers ou modérés.

### **Effets secondaires du médicament peu fréquents durant les études cliniques (< 2 %)**

Au cours des mêmes études, les effets secondaires suivants ont été notés chez moins de 2 % des patients.

Organisme entier :	aggravation d'une tumeur existante et baisse de la vision, réaction allergique, odeurs corporelles, fièvre, syndrome grippal, infection, hypertrophie;
Appareil cardiovasculaire :	bradycardie, hypertension, trouble vasculaire périphérique, syncope;
Appareil digestif :	constipation, dyspepsie, dysphagie, gingivite, augmentation de l'appétit, nausées/vomissements;
Système endocrinien :	accélération de la maturité sexuelle, féminisation, goitre;
Système sanguin et lymphatique :	purpura;
Troubles métaboliques et nutritionnels :	retard de croissance, œdème périphérique, gain pondéral;
Appareil locomoteur :	arthralgie, troubles articulaires, myalgie, myopathie;
Système nerveux :	dépression, hyperkinésie, nervosité, somnolence;
Appareil respiratoire :	asthme, épistaxis, pharyngite, rhinite, sinusite;
Système tégumentaire :	alopécie, troubles capillaires, hirsutisme, leucoedème,

Appareil génito-urinaire : troubles des ongles, hypertrophie cutanée, urticaire; troubles/néoplasme du col utérin, dysménorrhée, gynécomastie/troubles mammaires, trouble menstruels, incontinence urinaire.

### **Anomalies des paramètres sanguins et de la biochimie du sang**

Les résultats d'épreuves de laboratoire suivants ont été déclarés comme étant des effets secondaires : présence d'anticorps antinucléaires et augmentation de la vitesse de sédimentation.

Voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**, **Interactions médicament-résultats d'épreuves de laboratoire.**

### **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.

### **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 2 semaines suivant l'administration de la 1<sup>re</sup> dose, certains survenant dans la 1<sup>re</sup> 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.

### **Manifestations psychiatriques**

Des manifestations d'ordre psychiatrique ont été signalées chez des patients qui recevaient des analogues de la GnRH. Des rapports postcommercialisation obtenus avec cette classe de médicaments font état de symptômes de labilité émotionnelle, tels que pleurs, irritabilité, impatience, colère et agressivité. Aucun lien certain de causalité n'a toutefois pu être établi entre le traitement par un analogue de la GnRH et la survenue de ces manifestations. Il est recommandé de surveiller toute apparition ou aggravation de symptômes psychiatriques pendant le traitement par l'acétate de leuprolide.

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

Appareil cardiovasculaire :	bouffées de chaleur, hypertension, hypotension, rougeur;
Appareil digestif :	douleurs abdominales, nausées, vomissements;
Système sanguin et lymphatique :	diminution du nombre de globules blancs;
Système nerveux central et périphérique :	convulsions, neuropathie périphérique, fracture/paralysie spinales;
Peau et annexes cutanées :	hyperhidrose, réactions de photosensibilité, éruptions cutanées, urticaire;
Troubles du métabolisme et de la nutrition :	diabète sucré, gain pondéral;
Appareil locomoteur :	symptômes apparentés à la ténosynovite;
Appareil respiratoire	douleur à la poitrine;
Appareil génito-urinaire :	douleur prostatique;
Réactions diverses :	réactions au point d'injection, incluant douleur, inflammation, abcès stérile, induration et hématome.

Consulter les monographies de LUPRON et LUPRON DEPOT relatives au cancer de la prostate et de l'endométriose pour connaître les autres effets secondaires signalés.

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **Aperçu**

Étant donné que l'acétate de 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 médicament-médicament n'a été effectuée.

### **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.

## **Interactions médicament-résultats d'épreuves de laboratoire**

L'administration de LUPRON DEPOT (acétate de leuprolide pour suspension à effet prolongé) 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 peuvent être trompeurs.

Comme on peut s'y attendre (voir **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**), l'acétate de leuprolide a un effet sur les valeurs de certains paramètres sériques et urinaires dans la 1<sup>re</sup> semaine de traitement : une élévation des taux d'azote uréique du sang, de créatinine, de phosphatase acide, de testostérone et de dihydrotestostérone est prévisible. Si on administre de 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 3,75 mg (SR sur 1 mois) et à 7,5 mg (SR sur 1 mois) administré par voie intramusculaire est conçu de façon à permettre la libération continue de leuprolide pendant 1 mois.

La dose d'acétate de leuprolide doit être individualisée pour chaque enfant en mg de produit par kg de poids corporel. Les enfants plus jeunes nécessitent des doses plus élevées (en mg/kg).

Un ou 2 mois après le début du traitement ou le changement de la posologie, on doit évaluer l'état de l'enfant au moyen des examens suivants et ce, quelle que soit la forme posologique (présentation) utilisée : épreuve de stimulation à la GnRH, dosage des stéroïdes sexuels et stades de Tanner, afin de confirmer le rétrocontrôle négatif. L'évaluation de l'âge osseux doit être effectuée tous les 6 à 12 mois. La dose doit être augmentée jusqu'à ce qu'on ne puisse plus noter de progression du trouble, que ce soit sur le plan clinique et (ou) par les épreuves de laboratoire. Il est probable que la 1<sup>re</sup> dose qui occasionne un rétrocontrôle négatif efficace puisse être maintenue pendant toute la durée du traitement chez la plupart des enfants. Cependant, on ne

dispose pas d'assez de données permettant d'établir les ajustements de la posologie pour les patients qui passent dans une catégorie de poids supérieure, après avoir commencé le traitement très jeunes à des posologies très faibles. On recommande alors de vérifier le rétrocontrôle négatif chez les sujets qui ont manifesté un gain pondéral significatif pendant le traitement.

On doit envisager d'interrompre l'administration d'acétate de leuprolide avant l'âge de 11 ans chez les filles et de 12 ans chez les garçons.

### **Posologie recommandée et ajustement posologique**

#### **LUPRON**

La dose de départ recommandée est de 50 mcg/kg/jour administrés par **voie sous-cutanée en une seule injection quotidienne**. Si le rétrocontrôle négatif complet n'est pas atteint, la dose doit être augmentée par paliers de 10 mcg/kg/jour jusqu'à un maximum de 100 mcg/kg/jour. Cette dose sera considérée comme la dose d'entretien.

#### **LUPRON DEPOT**

La dose de départ recommandée est de 0,3 mg/kg/4 semaines (minimum de 7,5 mg) administrée en **une seule injection intramusculaire**, après reconstitution du produit à l'aide du solvant spécial (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Administration**). La dose de départ dépend du poids de l'enfant.

<b>Poids de l'enfant</b>	<b>Dose totale</b>
≤ 25 kg	7,5 mg
> 25 à ≤ 37,5 kg	11,25 mg
> 37,5 kg	15,0 mg

Si la dose administrée n'entraîne pas de rétrocontrôle négatif complet, elle doit être augmentée par paliers de 3,75 mg toutes les 4 semaines jusqu'à un maximum de 15,0 mg/mois. Cette dose sera considérée comme la dose d'entretien.

En raison de différences dans la libération du produit, une dose fractionnée de la préparation à libération prolongée sur 3 mois n'est pas équivalente à une même dose d'une préparation à libération prolongée sur 1 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 2 doses à la fois.

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

## **LUPRON DEPOT**

Il est important d'injecter le médicament de façon régulière. Il est très important que le produit soit administré aux 4 semaines pour que le traitement réussisse. Si une dose est oubliée ou injectée 1 semaine plus tard, le développement pubertaire de l'enfant pourrait recommencer (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Puberté précoce d'origine centrale**).

### **Administration**

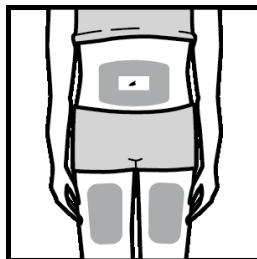
Il faut inspecter les solutions parentérales avant de les administrer, afin de s'assurer qu'elles ne renferment pas de particules et n'ont pas changé de couleur.

## **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**

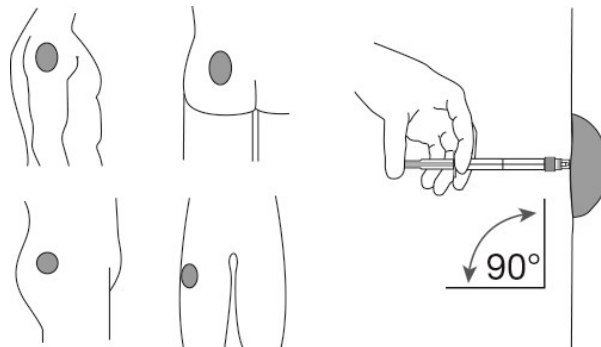


### **Reconstitution**

#### **LUPRON DEPOT à 3,75 mg et à 7,5 mg (SR sur 1 mois)**

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'injection intramusculaire :

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 6 à 8 secondes) le piston jusqu'à ce que le 1<sup>er</sup> 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 en enfonçant l'aiguille à un angle de 90 degrés dans la région fessière, la face antérieure de la cuisse ou le muscle deltoïde; il faut alterner les points d'injection.



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<sup>®</sup> 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 unique d'acétate de leuprolide 333 fois supérieure à celle qui est recommandée chez l'enfant (exprimée en fonction du poids corporel) provoque la dyspnée, une diminution de l'activité et une tendance excessive à se gratter.

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 patients ayant reçu 1 ou 10 mg/jour de leuprolide pendant une période allant jusqu'à 3 ans, ou 20 mg/jour pendant une période allant jusqu'à 2 ans.

Dans les cas de surdosage, il faut surveiller étroitement l'état du patient et instaurer un traitement symptomatique et des mesures de soutien.



## **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**

Des études effectuées chez l'être humain indiquent que l'administration prolongée d'acétate de leuprolide inhibe la sécrétion des gonadotrophines (rétrocontrôle négatif), après l'avoir d'abord stimulée. Par conséquent, elle supprime la stéroïdogénèse ovarienne et testiculaire. Ces effets sont réversibles à l'arrêt du traitement.

### **Puberté précoce d'origine centrale**

En tout, 2 études de longue durée portant sur le traitement d'enfants souffrant de puberté précoce d'origine centrale ont montré que l'administration de LUPRON (acétate de leuprolide injectable) et (ou) de LUPRON DEPOT (acétate de leuprolide pour suspension à effet prolongé) entraîne une diminution de la sécrétion basale et stimulée de gonadotrophines à des taux prépubertaires. Les taux de testostérone et d'œstradiol sont abaissés à des taux prépubertaires chez les garçons et les filles respectivement, et la réduction des taux de gonadotrophines permettra une croissance et un développement physique et psychologique normaux. Le processus de maturation naturelle aura lieu lorsque les taux de gonadotrophines reviendront aux taux pubertaires après l'arrêt de l'administration de l'acétate de leuprolide.

Les effets physiologiques suivants ont été observés pendant l'administration prolongée d'acétate de leuprolide chez les patients souffrant de puberté précoce d'origine centrale :

- **Croissance squelettique** : Augmentation mesurable de la taille étant donné que le cartilage de conjugaison ne se soude pas prématurément.
- **Croissance des organes** : Retour des organes reproducteurs à leur état prépubertaire.

- **Menstruations** : Arrêt des menstruations, si elles sont déclenchées.

L'injection intramusculaire de LUPRON DEPOT permet la libération continue d'acétate de leuprolide pendant 1 mois.

Au cours d'une étude portant sur 22 enfants qui présentaient une puberté précoce d'origine centrale, on a administré des doses de LUPRON DEPOT toutes les 4 semaines; les concentrations plasmatiques ont été déterminées en fonction du poids, comme le résume le **tableau 2**.

**Tableau 2. Détermination des concentrations plasmatiques de leuprolide en fonction du poids chez des enfants atteints de puberté précoce d'origine centrale**

Plage des poids (kg)	Poids moyen par groupe (kg)	Dose (mg)	Creux plasmatique de leuprolide Moyenne ± ÉT (ng/mL) <sup>a</sup>
20,2 - 27,0	22,7	7,5	0,77 ± 0,033
28,4 - 36,8	32,5	11,25	1,25 ± 1,06
39,3 - 57,5	44,2	15,0	1,59 ± 0,65

a. Valeurs moyennes de groupe déterminées à la semaine 4 immédiatement avant l'injection de leuprolide. Les concentrations plasmatiques aux semaines 12 et 24 étaient semblables aux concentrations correspondantes de la semaine 4.

### **Pharmacocinétique**

Les injections intramusculaires de LUPRON DEPOT à 3,75 mg (SR sur 1 mois) et à 7,5 mg (SR sur 1 mois) entraînent des concentrations plasmatiques efficaces d'acétate de leuprolide pendant 1 mois (voir **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**).

Le leuprolide est inactif lorsqu'il est administré par voie orale.

### **Absorption**

On a administré par injection intramusculaire une dose unique de LUPRON DEPOT à 3,75 mg (SR sur 1 mois) à des volontaires saines adultes. L'absorption du leuprolide a été caractérisée par une hausse initiale de la concentration plasmatique. Ainsi, 4 heures après l'administration, la concentration maximale variait de 4,6 à 10,2 ng/mL. Toutefois, l'épreuve utilisée pendant l'étude n'a pas permis de distinguer le leuprolide inchangé d'un métabolite inactif. Après la hausse initiale, les concentrations de leuprolide ont commencé à se stabiliser moins de 2 jours après l'administration et se sont relativement maintenues à environ 0,30 ng/mL pendant à peu près 4 à 5 semaines.

On a administré par injection intramusculaire 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 4 heures, puis la concentration a baissé à 0,36 ng/mL à 4 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.

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 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 3 heures, selon un modèle à 2 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, 1 pentapeptide (métabolite I), 2 tripeptides (métabolites II et III) et 1 dipeptide (métabolite IV). Ces fragments peuvent subir un catabolisme ultérieur.

Les concentrations plasmatiques moyennes maximales du principal métabolite (M-I) mesurées chez 5 patients porteurs d'un cancer de la prostate ont été atteintes 2 à 6 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 3 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.

### **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.

## **CONSERVATION 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 3,75 mg (SR sur 1 mois) et à 7,5 mg (SR sur 1 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 présenté sous forme de solution stérile en flacons multidoses de 2,8 mL. Un flacon multidose renferme 5 mg/mL d'acétate de leuprolide pour administration sous-cutanée.

LUPRON est offert en nécessaires de 14 jours. Un nécessaire d'administration de 14 jours pour le patient comprend 1 flacon de LUPRON, 14 seringues, 2 feuillets ***Renseignements à l'intention du patient*** propres à chaque indication et un feuillet contenant les ***Instructions d'utilisation***.

### LUPRON DEPOT

LUPRON DEPOT (acétate de leuprolide pour suspension à effet prolongé) est offert en 2 concentrations : 3,75 mg (SR sur 1 mois) et 7,5 mg (SR sur 1 mois).

LUPRON DEPOT (SR sur 1 mois) est offert en nécessaires uniservices comprenant 1 seringue à double compartiment préremplie avec aiguille de calibre 23 et 1 brochure renfermant les ***Renseignements à l'intention du patient*** propres à chaque indication, ainsi que les ***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 3,75 mg (SR sur 1 mois)

Le compartiment supérieur (près de l'aiguille) de la seringue à double compartiment préremplie LUPRON DEPOT à 3,75 mg (SR sur 1 mois) renferme 3,75 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 **1 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 7,5 mg (SR sur 1 mois)**

Le compartiment supérieur (près de l'aiguille) de la seringue à double compartiment préremplie 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 **1 fois par mois**.

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

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

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

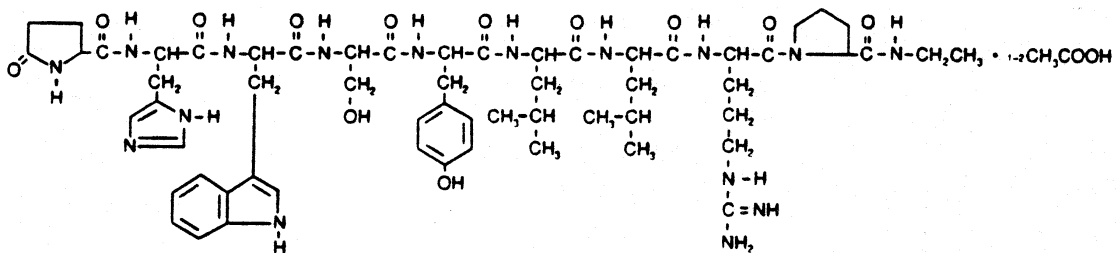
ou Acétate de des-glycine<sup>10</sup>, [D-leucine<sup>6</sup>] LH-RH éthylamide

ou [D-leu<sup>6</sup>, des-gly-NH<sub>2</sub><sup>10</sup>, proéthylamide<sup>9</sup>] GnRH

Formule moléculaire et masse moléculaire :

$C_{59}H_{84}N_{16}O_{12} \cdot C_2H_4O_2$  1209,41 sous forme de base libre

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

L'acétate de leuprolide a l'aspect d'une poudre fine ou 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 3. Résumé des données démographiques lors des études menées chez des patients atteints de puberté précoce d'origine centrale**

N° de l'étude	Organisation de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets d'étude (n)	Âge moyen (plage)	Sexe
M90-516	Étude multicentrique ouverte de phase III	LUPRON DEPOT à 7,5 mg, 11,25 mg ou 15,0 mg), selon le poids corporel Intramusculaire Arrêt du traitement à la puberté	22	6,9 ans (1,1 - 8,9 ans)	2 G, 20 F

G = garçons; F = filles.

### Résultats des études

Dans le cadre d'une étude ouverte, multicentrique, on a constaté que LUPRON DEPOT® (acétate de leuprolide pour suspension à effet prolongé) était sûr et efficace dans le traitement des enfants souffrant de puberté précoce d'origine centrale. La suppression de la sécrétion de gonadotrophines et de stéroïdes sexuels aux taux prépubertaires a été atteinte chez 95 % des enfants à la 4<sup>e</sup> semaine. En outre, on a pu constater des diminutions ou une stabilisation des stades de Tanner (seins, poils pubiens et organes génitaux externes) chez la majorité de ces enfants par rapport aux valeurs de départ. Les menstruations ont cessé chez toutes les filles dès la fin du 2<sup>e</sup> mois de traitement, et les taux de croissance ont ralenti.



**Tableau 4. Résultats de l'étude M90-516 menée chez des patients atteints de puberté précoce d'origine centrale**

Principaux paramètres d'évaluation	Valeur et importance sur le plan statistique pour LUPRON DEPOT
Les critères d'efficacité comprennent : 1) Taille, poids, taux de croissance 2) Âge osseux et taille prévue 3) Stades de Tanner (seins, poils pubiens, organes génitaux externes) 4) Menstruations 5) Dosage hormonal (gonadotrophines, stéroïdes sexuels)	Suppression de la sécrétion des taux de gonadotrophines et de stéroïdes sexuels aux taux prépubertaires chez 95 % des enfants à la semaine 4.

Au cours d'une étude ouverte, multicentrique et non comparative portant sur LUPRON (acétate de leuprolide injectable) et LUPRON DEPOT (acétate de leuprolide pour suspension à effet prolongé), une fois qu'une suppression adéquate de l'axe hypophysogonadique a été atteinte, les enfants ont présenté une régression physique et psychologique de la maturation sexuelle, un ralentissement de la vitesse de croissance linéaire ainsi qu'un rapprochement entre l'âge osseux et l'âge chronologique.

### **LUPRON / LUPRON DEPOT**

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 l'hormone de libération des gonadotrophines (GnRH ou LH-RH) 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 F<sub>1</sub> n'a pas été évalué. La portée clinique de ces résultats n'a pas été établie.

## **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**

L'acétate de leuprolide est un analogue de la GnRH. On a constaté que son administration prolongée à de fortes doses inhibait la reproduction en contrecarrant la stéroïdogenèse 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 des rats afin de déterminer les effets d'une administration prolongée de leuprolide.

Dans 2 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 2 fois par jour pendant 106 jours dans la 1<sup>re</sup> étude et de 20 et de 100 mcg 2 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( $\alpha$ )-anthracène (DMBA). Les doses de leuprolide utilisées variaient de 0,01 à 10 mcg et ont été administrées 2 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 1 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 taux 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 6 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 (1 fois toutes les 4 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 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> 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 1 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 4 semaines; l'autre groupe a reçu 0,6, 3,0 et 15 mg/kg d'acétate de leuprolide pour suspension à effet prolongé 1 fois par semaine durant 4 semaines. La perte pondérale 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 2 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 3 mois à la suite de l'administration de LUPRON DEPOT (SR sur 3 mois) chez des rats et des chiens.

## **Pharmacologie humaine**

### **Pharmacodynamie**

#### **Généralités**

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 ou d'œstradiol, 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 n'indiquait aucune preuve de relation dose-réponse à des doses de 1 mg ou 10 mg/jour.

#### **Puberté précoce d'origine centrale**

Administrés pendant une longue période, LUPRON et LUPRON DEPOT ont entraîné une réduction des taux de gonadotrophines et de stéroïdes sexuels aux taux prépubertaires ainsi qu'un ralentissement de la vitesse de croissance linéaire, aussi longtemps que s'est poursuivi le traitement à des doses thérapeutiques.

### **Pharmacocinétique**

On ne connaît pas encore à fond les modalités 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 2 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, le taux moyen de leuprolide était généralement plus élevé 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 taux plasmatiques d'acétate de leuprolide pendant 8 semaines.

Après une élévation initiale, les concentrations plasmatiques moyennes sont descendues à environ 0,8 ng/mL en 4 jours après l'injection et sont demeurées plutôt stables pendant 2,5 semaines. Chez tous les patients, sauf un, les taux plasmatiques étaient décelables jusqu'à 4 semaines. Pour chacun des patients, de 85 à 100 % environ de l'ASC à 8 semaines avaient été obtenus après les 4 premières semaines. À la fin des 8 semaines, les taux 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.

## **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 DL<sub>50</sub> 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 DL<sub>50</sub> 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.

### **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 au point d'injection aux jours 2 et 14 après l'injection, ainsi qu'une légère hémorragie et une dilatation des capillaires le 50<sup>e</sup> 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 2<sup>e</sup> étude visant à évaluer l'irritation, on a injecté à des lapins mâles 1 fois ou 4 fois successives de l'acétate de leuprolide pour suspension à effet prolongé dosée à 15 % par voie intramusculaire. 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 de témoin positif (acide acétique à 0,75 %); 4 injections successives 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 2 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**

En tout, 2 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 2 semaines, 4 fois par voie intramusculaire et 1 fois par voie sous-cutanée, 2 semaines après la dernière administration intramusculaire. On a comparé les résultats obtenus avec ceux des animaux témoins 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 2<sup>e</sup> 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).

### **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.

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.

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 1 fois par jour à des doses de 0, de 0,6, de 4,0 et de 10 mg/kg/jour pendant 1 an. On a constaté principalement une atrophie des organes génitaux chez les 2 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.

On a fait des études sur la dose maximale tolérée (préliminaires aux études de carcinogénicité) avec des rats et des souris. Les rats ont reçu par voie sous-cutanée 0, 10, 30, 100 et 300 mg/kg/jour de leuprolide pendant 90 jours et les souris, 0, 20, 60, 200 et 600 mg/kg/jour.

Chez les rats, on a observé une hyperplasie et une hypertrophie de l'hypophyse, une atrophie des organes génitaux (chez les 2 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.

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.

## **LUPRON DEPOT**

### **Études chez le rat**

L'acétate de leuprolide pour suspension à effet prolongé a été administré par voie intramusculaire à 3 groupes de rats mâles à raison de 10, de 30 et de 100 mg/kg/semaine (équivalant à 0,8, à 2,4 et à 8,0 mg/kg/semaine d'acétate de leuprolide injectable) 1 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 1 fois par semaine pendant 3 semaines à raison



de 30 mg/kg/semaine (équivalant 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 3<sup>e</sup> 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 1 fois par semaine pendant 13 semaines (équivalant à 0, à 0,8, à 2,4 et à 8 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 2 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, 1 fois par semaine, à raison de 10, de 30 et de 100 mg/kg/semaine, équivalant 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 les symptômes observés étaient 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.

### **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 2 études de carcinogénicité d'une durée de 2 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 2 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 3 ans et 20 mg/jour pendant 2 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 sur l'acétate de leuprolide ou d'autres analogues de la GnRH chez des femmes adultes 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. On ne dispose d'aucune donnée portant sur la fertilité chez l'homme à la suite d'un traitement par l'acétate de leuprolide.

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 F<sub>1</sub> 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<sup>e</sup> au 15<sup>e</sup> 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<sup>e</sup> au 18<sup>e</sup> jour de la gestation, a augmenté l'incidence des résorptions embryonnaires chez des lapines gravides. Les fœtus survivants n'accusaient aucune anomalie.

## RÉFÉRENCES

1. Boepple PA, Mansfield MJ, Crawford JD, et al. Gonadotropin releasing hormone agonist treatment of central precocious puberty: An analysis of growth data in a developmental context. *Acta Paediatr Scand* 1990;367:38-43.
2. Breyer P, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonists in the treatment of girls with central precocious puberty. *Clin Obstet Gynecol* 1993;36(3):764-72.
3. Clemons RD, et al. Long-term effectiveness of depot gonadotropin-releasing hormone analogue in the treatment of children with central precocious puberty. *Am J Dis Child (AJDC)*.1994;147:653-7.
4. Comité F, Cassorla F, Barnes KM, Hench KH, Dwrrer A, Skerda MC, Loriaux DL, Cutler GB, Pescovitz OH. Luteinizing hormone releasing hormone analogue therapy for central precocious puberty: long-term effect on somatic growth, bone maturation, and predicted height. *JAMA* 1986;255(19):2613-6.
5. 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.
6. Glode LM. The biology of GnRH and its analogs. *Urology* 1986;27(1):16-9.
7. Kappy M, Stuart T, Perelman A, et al. Suppression of gonadotropin secretion by a long-acting gonadotropin-releasing hormone analog (leuprolide acetate, LUPRON DEPOT®) in children with precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;69:1087-9.
8. Lacoste D, Dubé D, Trudel C, Bélanger A, Labrie F. Normal gonadal functions and fertility after 23 months of treatment of prepubertal male and female dogs with the GnRH agonist (D-Trp<sup>6</sup>, des-Gly-NH<sub>2</sub><sup>10</sup>) GNRH ethylamide. *J Andrology* 1989;10(6):456-65.
9. Lee PA. Advances in the management of precocious puberty. *Clin Pediatr* 1994;janv.:54-61.
10. MacLeod TL, Eisen A, Sussman GL. Anaphylactic reaction to synthetic luteinizing hormone-releasing hormone. *Fertil Steril* 1987;43(3):500-2.
11. Manasco PK, Pescovitz O, Hills, et al. Six year results of luteinizing hormone releasing hormone (LHRH) agonist treatment in children with LHRH-dependent precocious puberty. *J Pediatr* 1989;115:105-8.

12. 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.
13. 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. *The Lancet* 1985;1201-5.
14. Rajfer J, Swerdloff RS, Heber Dm. Testicular histology following gonadotropin-releasing hormone agonist treatment. *Fertil Steril* 1984;42(5):765-71.
15. Styne DM, Harris AD, Egli CA, et al. Treatment of true precocious puberty with a luteinizing hormone-releasing factor agonist: Effect on growth, sexual maturation, pelvic sonography, and the hypothalamic-pituitary-gonadal axis. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;61:142-51.
16. Vickery BH. Comparison of the potential for therapeutic utilities with gonadotropin-releasing hormone agonists and antagonists. *Endocrinol Rev* 1986;7(1):115-24.
17. 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.
18. Von Rechenberg W, Sandow J, Horstmann G, Weinbauer G, Engelbart K. Reversible inhibition of sexual maturation in male monkeys. *Acta Endocrinol* 1989;120(suppl 62):54-5.
19. Wheeler MD, Styne DM. The treatment of precocious puberty. *Endocrinol Metabol* 1991;20:183-90.
20. Wheeler MD, Styne DM. Drug treatment in precocious puberty. *Drugs* 1991;41(5):717-28.

### PARTIE III : RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DU PARENT OU DU TUTEUR

#### Pr LUPRON® acétate de leuprolide injectable

Ce feuillet, conçu expressément pour le parent ou le tuteur, constitue la partie III de la monographie du produit en trois parties publiée quand la vente de LUPRON au Canada a été autorisée. Il s'agit d'un résumé qui ne contient pas tous les renseignements au sujet de LUPRON. Si vous avez des questions à propos de ce médicament, posez-les à votre médecin ou à votre pharmacien.

#### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

##### Les raisons d'utiliser ce médicament :

LUPRON (acétate de leuprolide injectable) est indiqué pour le traitement de la puberté précoce d'origine centrale chez l'enfant.

##### Qu'est-ce que la puberté précoce?

On parle de puberté précoce lorsque des signes de maturité sexuelle apparaissent avant l'âge de 8 ans chez la fille et de 9 ans chez le garçon.

##### Signes et symptômes :

- développement des seins et apparition possible des menstruations chez les filles;
- développement du pénis et des testicules chez les garçons;
- modifications possibles du comportement : agressivité ou sautes d'humeur;
- développement de la pilosité pubienne chez les 2 sexes;
- possibilité de peau huileuse et (ou) d'acné;
- pic de croissance comme celui que l'on observe habituellement chez les adolescents (l'enfant peut être le plus grand de sa classe).

##### Quelles en sont les causes?

Dans la plupart des cas, il n'est pas possible de déterminer une cause particulière au développement précoce. Ce phénomène n'est pas attribuable à ce que nous faisons et n'est pas nécessairement héréditaire. Cependant, la puberté précoce pourrait être attribuable à un trouble physique, comme une tumeur, qui nécessiterait alors un traitement différent. Le médecin devra faire passer des examens à l'enfant en vue d'éliminer certaines causes physiques possibles.

##### Comment agit ce médicament :

LUPRON est un produit qui ressemble à une hormone, que l'on administre par injection **1 fois par jour** et qui permet de rétablir l'horloge interne de votre enfant.

- Votre enfant cessera de produire certaines hormones au taux que l'on observe chez les adultes.
- Les modifications pubertaires (pilosité pubienne, menstruations, développement des seins, etc.) devraient cesser et pourraient même régresser.
- Le taux de croissance redeviendra plus normal.
- Lorsque votre enfant aura atteint un âge normal pour la puberté, le médecin cessera d'administrer le produit, et sa puberté pourra à nouveau se poursuivre.

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

LUPRON est contre-indiqué chez :

- les patients allergiques à l'acétate de leuprolide, à des nonapeptides semblables (p. ex., histrelène, desoréline) ou à tout autre ingrédient non médicamenteux de LUPRON;
- les femmes enceintes ou qui peuvent le devenir;
- les femmes qui allaitent.

##### L'ingrédient médicamenteux est :

L'acétate de leuprolide.

##### Les ingrédients non médicamenteux importants 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

##### Consultez le médecin de l'enfant avant d'utiliser LUPRON si :

- votre enfant est allergique à l'un des éléments entrant dans la composition du médicament;
- votre enfant a des antécédents familiaux d'ostéoporose ou utilise 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;

- votre enfant a déjà souffert ou vous croyez qu'il a déjà souffert de convulsions, d'épilepsie, de troubles cérébrovasculaires, d'anomalies du système nerveux central ou de tumeur au cerveau;
- votre enfant prend 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 (utilisés pour traiter la dépression).

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Dites au médecin et au pharmacien de votre enfant si celui-ci prend actuellement, a déjà pris ou prévoit prendre d'autres médicaments, incluant des médicaments en vente libre (contre le rhume, les nausées, etc.).

## UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

### Dose habituelle :

Votre enfant a besoin d'une injection par jour, comme l'a prescrit le médecin. La dose de départ recommandée de LUPRON est de 50 mcg/kg/jour et peut être augmentée jusqu'à un maximum de 100 mcg/kg/jour.

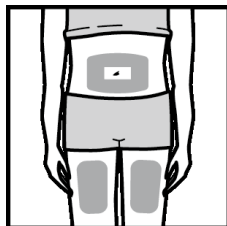
Il importe que le médecin suive le progrès de votre enfant à l'occasion de visites régulières.

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 votre enfant ne présente 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 2 doses à la fois. Pour de plus amples renseignements, consultez le médecin de votre enfant.

## 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, tels 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, le taux d'hormones de votre enfant va d'abord augmenter, pour ensuite diminuer sur une période de plusieurs semaines. Durant cette période, certains patients peuvent présenter une exacerbation des symptômes.

On a noté l'apparition de nouveaux troubles mentaux (psychiatriques) ou l'aggravation de troubles mentaux (psychiatriques) préexistants chez certaines personnes qui prenaient un analogue de l'hormone de libération des gonadotrophines (GnRH ou LH-RH), comme LUPRON. Ces troubles mentaux (psychiatriques) peuvent comprendre des symptômes d'ordre émotionnel, tels que :

- pleurs
- irritabilité
- agitation (impatience)
- colère
- agressivité

Les points suivants ne constituent pas nécessairement des problèmes, mais le médecin voudra en être averti, s'ils surviennent. Appelez le médecin de l'enfant ou informez-le au prochain rendez-vous :

- les modifications pubertaires se poursuivent;
- votre fille a ses menstruations, surtout après le 1<sup>er</sup> mois de traitement par LUPRON.
- votre enfant a des sautes d'humeur importantes (notez-en les dates où elles surviennent);
- vous notez des changements de comportement chez votre enfant (agressivité chez les garçons; labilité émotionnelle chez les filles).

Une réaction cutanée 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 le médecin de votre enfant.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE				
Symptôme / effet		Consultez le médecin ou le pharmacien		Cessez le traitement et téléphonez au médecin ou au pharmacien
		Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Fréquent	Maux de tête	✓		
	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		✓	

### EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet	Consultez le médecin ou le pharmacien		Cessez le traitement et téléphonez au médecin ou au pharmacien
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Douleur vive à la poitrine ou à l'abdomen		✓	
Troubles de la vision		✓	

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

### COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez les flacons ou les nécessaires de LUPRON au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C) et à l'abri de la lumière (laissez-les dans le carton jusqu'à leur utilisation).

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

### DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

**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](http://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](http://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 : 25 juin 2019.

### PARTIE III : RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DU PARENT OU DU TUTEUR

**PrLUPRON DEPOT®**

**acétate de leuprolide pour suspension à effet prolongé**

Ce feuillet, conçu expressément pour le parent ou le tuteur, constitue la partie III de la monographie du produit en trois parties publiée quand la vente de LUPRON DEPOT au Canada a été autorisée. Il s'agit d'un résumé qui ne contient pas tous les renseignements au sujet de LUPRON DEPOT. Si vous avez des questions à propos de ce médicament, posez-les à votre médecin ou à votre pharmacien.

#### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

##### Les raisons d'utiliser ce médicament :

LUPRON DEPOT est indiqué pour le traitement de la puberté précoce d'origine centrale chez l'enfant.

##### Qu'est-ce que la puberté précoce?

On parle de puberté précoce lorsque des signes de maturité sexuelle apparaissent avant l'âge de 8 ans chez la fille et de 9 ans chez le garçon.

##### Signes et symptômes :

- développement des seins et apparition possible des menstruations chez les filles;
- développement du pénis et des testicules chez les garçons;
- modifications possibles du comportement : agressivité ou sautes d'humeur;
- développement de la pilosité pubienne chez les 2 sexes;
- possibilité de peau huileuse et (ou) d'acné;
- pic de croissance comme celui que l'on observe habituellement chez les adolescents (l'enfant peut être le plus grand de sa classe).

##### Quelles en sont les causes?

Dans la plupart des cas, il n'est pas possible de déterminer une cause particulière au développement précoce. Ce phénomène n'est pas attribuable à ce que nous faisons et n'est pas nécessairement héréditaire. Cependant, la puberté précoce pourrait être attribuable à un trouble physique, comme une tumeur, qui nécessiterait alors un traitement différent. Le médecin devra faire passer des examens à l'enfant en vue d'éliminer certaines causes physiques possibles.

##### Comment agit ce médicament :

LUPRON DEPOT est un produit qui ressemble à une hormone, que l'on administre par injection **1 fois par mois** et qui permet de rétablir l'horloge interne de votre enfant.

- Votre enfant cessera de produire certaines hormones au taux que l'on observe chez les adultes.
- Les modifications pubertaires (pilosité pubienne, menstruations, développement des seins) devraient cesser et pourraient même régresser.
- Le taux de croissance redeviendra plus normal.
- Lorsque votre enfant aura atteint un âge normal pour la puberté, le médecin cessera d'administrer le produit, et sa puberté pourra à nouveau se poursuivre.

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

LUPRON DEPOT est contre-indiqué chez :

- les patients allergiques à l'acétate de leuprolide, à des nonapeptides semblables (p. ex., histrelène, desoréline) ou à tout autre ingrédient non médicamenteux de LUPRON DEPOT;
- les femmes enceintes ou qui peuvent le devenir;
- les femmes qui allaitent.

##### L'ingrédient médicamenteux est :

L'acétate de leuprolide.

##### Les ingrédients non médicamenteux importants sont :

Carboxyméthylcellulose sodique, copolymère des acides DL-lactique et glycolique, D-mannitol, gélatine, acide acétique glacial, 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 2 concentrations : 3,75 mg et 7,5 mg (libération prolongée sur 1 mois).

#### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

##### **Consultez le médecin de l'enfant avant d'utiliser LUPRON DEPOT si :**

- votre enfant est allergique à l'un des éléments entrant dans la composition du médicament;
- votre enfant a des antécédents familiaux d'ostéoporose ou utilise régulièrement des produits qui peuvent réduire la masse osseuse, tels que des anticonvulsifs, 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;

- votre enfant a déjà souffert ou vous croyez qu'il a déjà souffert de convulsions, d'épilepsie, de troubles cérébrovasculaires, d'anomalies du système nerveux central ou de tumeur au cerveau;
- votre enfant prend 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 (utilisés pour traiter la dépression).

### INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Dites au médecin et au pharmacien de votre enfant si celui-ci prend actuellement, a déjà pris ou prévoit prendre d'autres médicaments, incluant des médicaments en vente libre (contre le rhume, les nausées, etc.).

### UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

#### Dose habituelle :

Votre enfant a besoin d'**une injection par mois** qui doit être administrée sous la surveillance d'un professionnel de la santé.

La dose de départ recommandée de LUPRON DEPOT est de :

- 7,5 mg pour l'enfant ayant un poids de  $\leq 25$  kg
- 11,25 mg pour l'enfant ayant un poids de  $> 25$  à  $\leq 37,5$  kg
- 15,0 mg pour l'enfant ayant un poids de  $> 37,5$  kg

La dose maximale est de 15 mg par mois.

Il importe que le médecin suive le progrès de votre enfant à l'occasion de visites régulières. Le médecin ou le professionnel de la santé injectera LUPRON DEPOT à votre enfant à la visite prévue.

#### 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 votre enfant ne présente aucun symptôme.

#### Dose oubliée :

Il est très important que le produit soit administré aux 4 semaines pour que le traitement réussisse. Pour obtenir les meilleurs résultats, votre enfant doit constamment avoir la bonne quantité de LUPRON DEPOT dans son sang. S'il oublie une dose, le développement pubertaire pourrait recommencer.

Pour de plus amples renseignements, consultez le médecin.

### Il est important d'injecter le médicament de façon régulière!

### 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, tels 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, le taux d'hormones de votre enfant va d'abord augmenter, pour ensuite diminuer sur une période de plusieurs semaines. Durant cette période, certains patients peuvent présenter une exacerbation des symptômes.

On a noté l'apparition de nouveaux troubles mentaux (psychiatriques) ou l'aggravation de troubles mentaux (psychiatriques) préexistants chez certaines personnes qui prenaient un analogue de l'hormone de libération des gonadotrophines (GnRH ou LH-RH), comme LUPRON. Ces troubles mentaux (psychiatriques) peuvent comprendre des symptômes d'ordre émotionnel, tels que :

- pleurs
- irritabilité
- agitation (impatience)
- colère
- agressivité

Les points suivants ne constituent pas nécessairement des problèmes, mais le médecin voudra en être averti, s'ils surviennent. Appelez le médecin de l'enfant ou informez-le lors de votre prochain rendez-vous si :

- les modifications pubertaires se poursuivent;
- votre fille a ses menstruations, surtout après le 1<sup>er</sup> mois de traitement par LUPRON DEPOT;
- votre enfant a des sautes d'humeur importantes (notez-en les dates où elles surviennent);
- vous notez des changements de comportement chez votre enfant (agressivité chez les garçons; labilité émotionnelle chez les filles).

Une réaction cutanée 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 le médecin.

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE**

Symptôme / effet		Consultez le médecin ou le pharmacien		Cessez le traitement et téléphonez au médecin ou au pharmacien
		Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Fréquent	Maux de tête	✓		
	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		✓	

*Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Si vous remarquez des effets inattendus lors du traitement par LUPRON DEPOT, veuillez communiquer avec le médecin ou le pharmacien.*

**COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT**

Conservez entre 15 et 25 °C (59 et 77 °F). Craint le gel.

**DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS**

**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](http://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](http://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 : 25 juin 2019.