

MONOGRAPHIE DE PRODUIT  
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

<sup>Pr</sup>TRELSTAR<sup>MD</sup>

triptoréline pour suspension injectable

poudre pour suspension injectable,

3,75 mg de triptoréline (sous forme de pamoate) par flacon  
(formule à libération prolongée sur 1 mois),

11,25 mg de triptoréline (sous forme de pamoate) par flacon  
(formule à libération prolongée sur 3 mois),

22,5 mg de triptoréline (sous forme de pamoate) par flacon  
(formule à libération prolongée sur 6 mois),  
injection intramusculaire

Analogue de l'hormone de libération de la lutéinostimuline (LH-RH)

Knight Thérapeutiques Inc.  
3400 De Maisonneuve W., Suite 1055  
Montreal, QC  
Canada H3Z 3B8

Date d'approbation initiale :  
MAI 06, 1999

Date de révision :  
MARS 27, 2024

Numéro de contrôle de la présentation : 280867

## RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	[09/2022]
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.3 Reconstitution	[01/2024]
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Toutes Indications, Neurologique	[11/2023]
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endométriose, Musculo-squelettique	[09/2022]
7 MISE EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endométriose, Endocrinien/métabolisme	[01/2024]
7 MISE EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cancer de la Prostate, Endocrinien/métabolisme	[01/2024]
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.3 Enfants	[01/2024]

## TABLEAU DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

<b>RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE</b> .....	<b>2</b>
<b>TABLEAU DES MATIÈRES</b> .....	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ</b> .....	<b>5</b>
<b>1 INDICATIONS</b> .....	<b>5</b>
1.1 Enfants.....	5
1.2 Personnes âgées.....	5
<b>2 CONTRE-INDICATIONS</b> .....	<b>5</b>
<b>3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »</b> .....	<b>6</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</b> .....	<b>6</b>
4.1 Considérations posologiques.....	6
4.2 Dose recommandée et modification posologique.....	6
4.3 Reconstitution.....	7
4.4 Administration.....	15
4.5 Dose oubliée.....	15
<b>5 SURDOSAGE</b> .....	<b>15</b>
<b>6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE</b> .....	<b>16</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b> .....	<b>16</b>

7.1	Populations particulières.....	21
7.1.1	Femmes enceintes .....	21
7.1.2	Allaitement.....	22
7.1.3	Enfants .....	22
7.1.4	Personnes âgées .....	22
<b>8</b>	<b>EFFETS INDÉSIRABLES.....</b>	<b>23</b>
8.1	Aperçu des effets indésirables .....	23
8.2	Effets indésirables observées dans les essais cliniques .....	23
8.3	Effets indésirables peu courants observées au cours des essais cliniques .....	30
8.4	Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives .....	31
8.5	Effets indésirables observés après la mise en marché.....	32
<b>9</b>	<b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....</b>	<b>33</b>
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses .....	33
9.3	Interactions médicament-comportement.....	33
9.4	Interactions médicament-médicament.....	33
9.5	Interactions médicament-aliment.....	33
9.6	Interactions médicament-plante médicinale .....	33
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire .....	33
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....</b>	<b>34</b>
10.1	Mode d'action .....	34
10.2	Pharmacodynamie.....	34
10.3	Pharmacocinétique.....	35
<b>11</b>	<b>ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT .....</b>	<b>38</b>
<b>12</b>	<b>INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....</b>	<b>38</b>
<b>PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES .....</b>		<b>39</b>
<b>13</b>	<b>INFORMATION PHARMACEUTIQUES.....</b>	<b>39</b>
<b>14</b>	<b>ESSAIS CLINIQUES.....</b>	<b>40</b>
14.1	Essais cliniques par indication .....	40
	Endométriose.....	40
	Cancer de la prostate .....	42

15	MICROBIOLOGIE.....	46
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE .....	46
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT POUR L'ENDOMÉTRIOSE .....	48
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT POUR LE CANCER DE LA PROSTATE .....	54

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

### 1 INDICATIONS

TRELSTAR (triptoréline pour suspension injectable) est indiqué pour :

- La prise en charge et le soulagement de la douleur chronique associée à l'endométriose.
- Le traitement palliatif du cancer de la prostate hormono-dépendant à un stade avancé (stade D2).

Dans le cas de la prise en charge et du soulagement de la douleur chronique associée à l'endométriose, l'expérience clinique se limite aux femmes âgées de 18 ans ou plus ayant reçu un traitement pendant 6 mois.

#### 1.1 Enfants

**Enfants (< 18 ans)** : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada (voir [7.1.3 Enfants](#)).

#### 1.2 Personnes âgées

**Personnes âgées (≥ 65 ans)** : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée pour la prise en charge et le soulagement de la douleur chronique associée à l'endométriose chez les personnes âgées. Les études cliniques sur TRELSTAR pour le traitement palliatif du cancer de la prostate portaient essentiellement sur des patients âgés de 65 ans et plus (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)).

### 2 CONTRE-INDICATIONS

TRELSTAR est contre-indiqué chez :

- Les patients présentant une hypersensibilité à l'hormone de libération de la lutéinostimuline [LHRH ; aussi connue sous le nom de l'hormone à libération des gonadotrophines (GnRH)] ou aux analogues (ou agonistes) de la LHRH ou à l'un des ingrédients de la formulation de ce dernier, y compris les ingrédients non-médicinaux, ou à un composant du flacon. Des cas de réactions anaphylactiques à la LHRH synthétique ou aux analogues (ou agonistes) de la LHRH ont été rapportés (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché](#)). Pour obtenir une liste complète, veuillez voir [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).
- Les femmes enceintes ou les femmes susceptibles d'être enceintes pendant qu'elles reçoivent le médicament. TRELSTAR peut nuire au fœtus lorsqu'il est administré à la femme enceinte. Si ce médicament est administré pendant la grossesse ou si la patiente devient enceinte pendant qu'elle prend ce médicament, elle doit être informée des risques potentiels pour le fœtus (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).
- Les femmes qui allaitent (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).
- Les femmes qui présentent des saignements vaginaux anormaux non diagnostiqués.

### 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

#### Mises en garde et précautions importantes

TRELSTAR doit être prescrit par un professionnel de la santé qualifié ayant de l'expérience avec l'utilisation de l'hormonothérapie contre le cancer de la prostate ou l'endométriose. TRELSTAR doit être administré par un professionnel de la santé.

L'événement suivant est un effet indésirable cliniquement significatif **observé chez les hommes atteints d'un cancer de la prostate** :

- Symptômes liés à l'augmentation passagère des concentrations sériques de testostérone (voir [7 MISE EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cancer de la prostate, Généralités](#))

L'événement suivant est un effet indésirable cliniquement significatif **observé chez les patients prenant des médicaments agonistes de la LHRH** :

- Ostéoporose (voir [7 MISE EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endométriose, Musculo-squelettique](#) et [7 MISE EN GARDE ET PRECAUTIONS, Cancer de la prostate, Musculo-squelettique](#)).

L'événement suivant est un effet indésirable rare cliniquement significatif **observé chez les patients prenant des médicaments agonistes de la LHRH** :

- Apoplexie hypophysaire (voir [7 MISE EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Toutes Indications, Endocrinien/métabolisme](#))

### 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

#### 4.1 Considérations posologiques

En raison des différentes caractéristiques de libération, les dosages ne sont pas cumulatifs et doivent être sélectionnés en fonction de la posologie souhaitée.

Avant de procéder au traitement chez les femmes pouvant se reproduire, une grossesse potentielle doit être exclue.

#### 4.2 Dose recommandée et modification posologique

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation dans la population pédiatrique.

##### Endométriose

La dose recommandée de TRELSTAR pour la prise en charge et le soulagement de la douleur chronique associée à l'endométriose est de 3,75 mg (sous forme peptidique) incorporée dans une formulation retard et administrée sous la forme d'une injection intramusculaire chaque 28 jours (1 mois). La durée totale du traitement est limitée à 6 mois.

##### Cancer de la prostate

TRELSTAR a été conçu pour le traitement à long terme du cancer de la prostate, sauf si le médecin le juge inapproprié d'un point de vue clinique.

**TRELSTAR (formule à libération prolongée sur 1 mois) 3,75 mg de triptoréline par flacon:** La dose recommandée de TRELSTAR à 3,75 mg est de 3,75 mg (sous forme peptidique) incorporée dans une

formulation retard et administrée une fois par mois.

**TRELSTAR (formule à libération prolongée sur 3 mois) 11,25 mg de triptoréline par flacon:** La dose recommandée de TRELSTAR à 11,25 mg est de 11,25 mg (sous forme peptidique), incorporée dans une formulation retard et renouvelée tous les 3 mois.

**TRELSTAR (formule à libération prolongée sur 6 mois) 22,5 mg de triptoréline par flacon:** La dose recommandée de TRELSTAR (formule à libération prolongée sur 6 mois) est de 22,5 mg (sous forme peptidique), incorporée dans une formulation retard et renouvelée tous les 6 mois.

#### 4.3 Reconstitution

TRELSTAR est présenté en flacon à dose unique contenant de la poudre lyophilisée. Cette poudre doit être reconstituée avec 2 mL d'eau stérile pour injection, conformément au [Tableau 1](#). Les instructions sont fournies (voir plus bas) pour la reconstitution de TRELSTAR en flacon :

- avec le système MIXJECT d'administration de doses de TRELSTAR (avec la seringue préremplie contenant de l'eau stérile pour injection)
- avec le système d'administration avec l'adaptateur pour flacon (incluant l'aiguille de calibre 21 et la seringue préremplie contenant de l'eau stérile pour injection)
- sans un système d'administration

**Tableau 1 – Reconstitution**

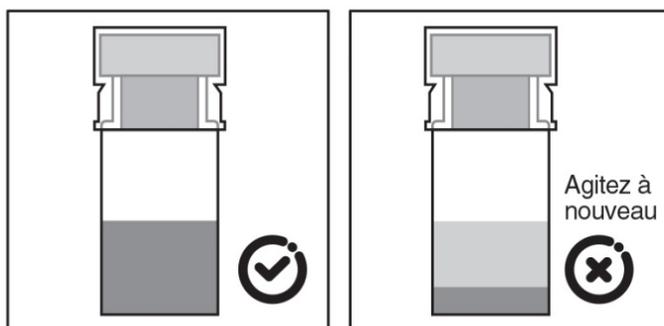
Dose	Taille du flacon	Volume de diluant à ajouter au flacon	Volume disponible approximatif	Concentration nominale par mL
3,75 mg	6 mL	2 mL	2 mL	1,875 mg
11,25 mg	6 mL	2 mL	2 mL	5,625 mg
22,5 mg	6 mL	2 mL	2 mL	11,250 mg

Ce médicament est destiné à un usage unique et doit être injecté immédiatement après la reconstitution. Jeter toute portion inutilisée. La suspension doit être jetée si elle n'est pas utilisée immédiatement après la reconstitution.

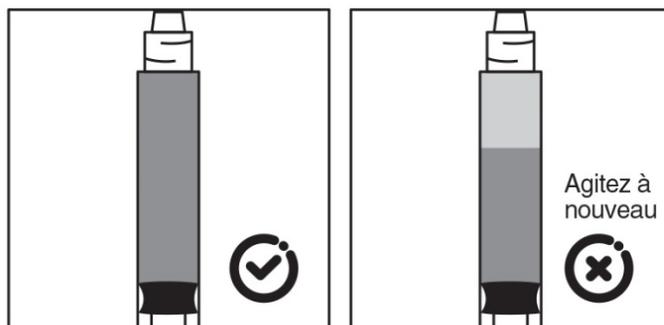
Comme pour tous les produits administrés par voie parentérale, la suspension reconstituée ne doit pas être administrée si elle contient des particules, des grumeaux ou si elle présente une coloration anormale. Toute unité défectueuse doit être jetée.

## Directives et recommandations générales

- Le produit est une suspension de microparticules qui peuvent sédimenter dans le diluant. Le produit devrait être d'apparence homogène, épaisse et laiteuse. Si le produit sédimente dans le flacon, agitez-le à nouveau.

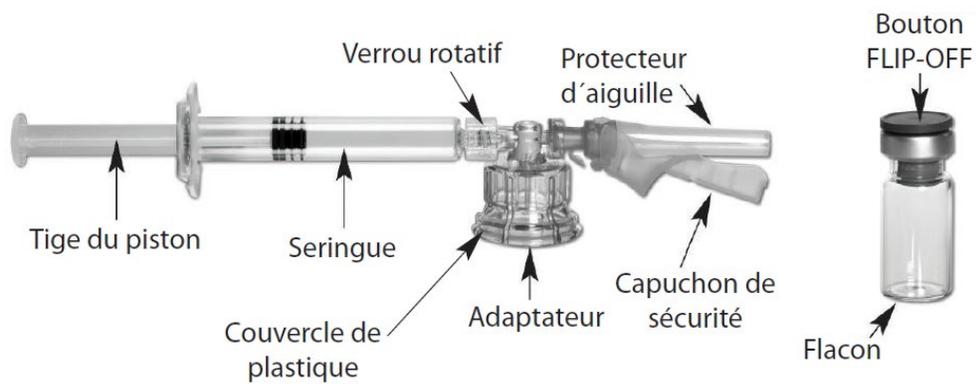


- Si les particules sédimenteront dans la seringue, cela entraîne un blocage de l'aiguille lors de l'administration. Il est très important d'injecter le produit en moins de 2 minutes après reconstitution. Si le produit sédimente dans la seringue, agitez-le à nouveau avant de l'administrer.



**A. Directives d'utilisation – Système d'administration de doses uniques TRELSTAR (avec la seringue préremplie contenant de l'eau stérile pour injection), MIXJECT**

**Veillez lire l'ensemble des instructions avant de commencer.**

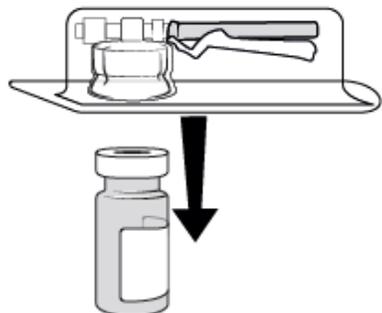


**Préparation du dispositif MIXJECT**

Lavez-vous les mains avec du savon et de l'eau chaude, et enfiler des gants juste avant de préparer l'injection. Disposez le plateau scellé contenant le système MIXJECT et le flacon de TRELSTAR sur une surface de travail plane et propre recouverte d'une compresse ou d'une serviette stérile. Peler l'enveloppe de protection du plateau et déposez le flacon de TRELSTAR ainsi que les composantes du MIXJECT sur la surface de travail. Commencez tout d'abord par enlever le capuchon amovible Flip-Off du flacon qui recouvre le bouchon de caoutchouc. Déposez le flacon en position verticale sur la surface de travail. Désinfectez le bouchon de caoutchouc du flacon avec un tampon d'alcool. Jetez le tampon d'alcool et laissez l'alcool sécher. Activez le dispositif MIXJECT.

## Activation du dispositif MIXJECT

1.



Retirez le film protecteur du dispositif MIXJECT. Ne retirez pas le dispositif MIXJECT du blister.  
Déposez le flacon sur une surface plate et dure. Centrez le dispositif MIXJECT sur le bouchon du flacon et appuyez jusqu'à ce qu'un clic se fasse entendre.  
Retirez le blister du dispositif MIXJECT.

2.



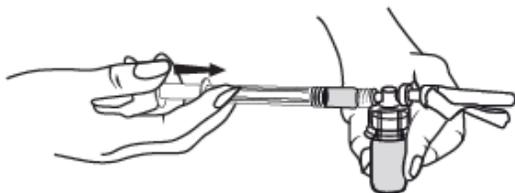
Vissez la tige du piston à l'embout du corps de la seringue. Tenez la seringue par le verrou rotatif. Dévissez le capuchon du corps de la seringue.



En tenant la seringue par le verrou rotatif, attachez la seringue à l'adaptateur pour flacon en opérant un demi-tour dans le sens des aiguilles d'une montre (seulement jusqu'à ce qu'une résistance soit ressentie) dans l'ouverture sur le côté de l'adaptateur du flacon.

**Ne serrez pas le verrou rotatif excessivement.**

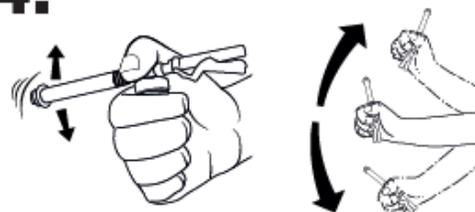
3.



En tenant le flacon, placez votre pouce sur le piston et injectez l'entièreté du diluant de la seringue dans le flacon.

À ce stade, préparez le patient pour l'injection. **Les étapes suivantes doivent être réalisées sans interruption.**

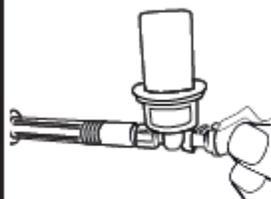
4.



Mélangez soigneusement le flacon en l'agitant et veillez à ce que le diluant rince les parois du flacon. Maintenez le piston enfoncé tout en agitant le flacon. Vérifiez l'apparence de la suspension à travers le dessous du flacon. La suspension devrait être d'apparence **homogène, épaisse et laiteuse**.

Agitez le flacon de nouveau en cas de sédimentation. Le produit doit être administré **dans les 2 minutes suivant l'agitation**.

5.



Tournez à l'envers le dispositif MIXJECT et tirez doucement la tige du piston de sorte à aspirer tout le contenu du flacon dans la seringue.



Tenez la seringue tête vers le haut pour éliminer les bulles d'air.

6.



Remplacez le flacon en position verticale et déconnectez la seringue de l'adaptateur pour flacon MIXJECT en tournant le couvercle de plastique de l'adaptateur pour flacon dans le sens horaire. Saisissez uniquement le couvercle de plastique lorsque vous retirez la seringue.

Assurez-vous que le produit est homogène, épais, laiteux et qu'il n'y a pas de sédimentation avant l'injection. S'il y a de la sédimentation, agitez à nouveau la seringue avant l'injection.

7.

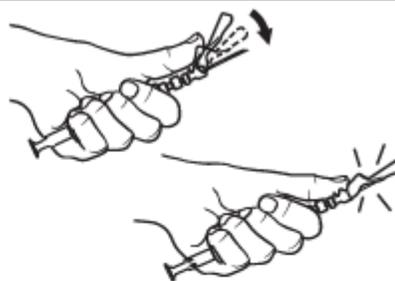


Soulevez le couvercle de sécurité de l'aiguille, retirez la protection transparente de l'aiguille, puis administrez **immédiatement** l'entière du contenu de la seringue.



**N'amorcez pas l'aiguille.** L'injection de la suspension doit se faire relativement rapidement et de façon régulière sans interruption pour éviter tout blocage potentiel de la seringue.

8.

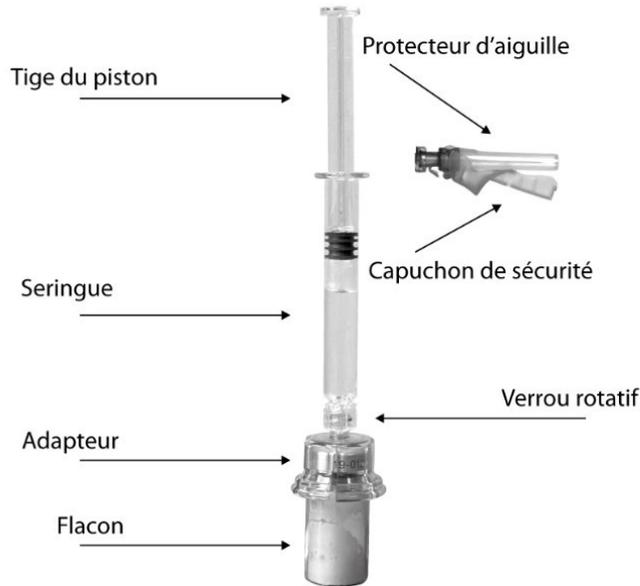


#### Élimination du dispositif MIXJECT

Après l'administration de l'injection, activez immédiatement le mécanisme de sécurité en appuyant votre pouce ou votre index sur le coussinet texturé du capuchon de sécurité et abaissez-le sur l'aiguille jusqu'à ce qu'un clic se fasse entendre ou qu'il semble être en place. Effectuez la procédure à une main et activez le mécanisme à l'écart de vous-même et des autres. L'activation du capuchon de sécurité n'occasionne pratiquement aucune éclaboussure. Jetez immédiatement la seringue dans un contenant pour déchets tranchants après une seule utilisation.

**B. Directives d'utilisation – TRELSTAR en flacon avec le système d'administration avec l'adaptateur pour flacon (incluant l'aiguille de calibre 21 et la seringue préremplie contenant de l'eau stérile pour injection)**

**Veillez lire l'ensemble des instructions avant de commencer.**

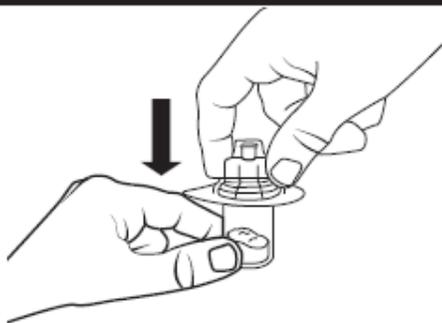


**Préparation de TRELSTAR**

Lavez-vous les mains avec du savon et de l'eau chaude, et enfiler des gants juste avant de préparer l'injection. Placez le plateau scellé contenant l'adaptateur pour flacon et le flacon de TRELSTAR sur une surface de travail plane et propre recouverte d'une compresse ou d'une serviette stérile. Peler l'enveloppe de protection du plateau et retirez le flacon de TRELSTAR ainsi que les composantes de l'adaptateur pour flacon. Retirez le couvercle de l'emballage contenant l'aiguille en laissant l'aiguille à l'intérieur jusqu'à son utilisation. Utiliser toutes les composantes fournies. Commencez tout d'abord par enlever le capuchon amovible Flip-Off du flacon qui recouvre le bouchon de caoutchouc. Déposez le flacon en position verticale sur la surface de travail. Désinfectez le bouchon de caoutchouc du flacon avec un tampon d'alcool. Jetez le tampon d'alcool et laissez l'alcool sécher. Procédez à l'activation de TRELSTAR.

## Activation de TRELSTAR (avec l'adaptateur pour flacon)

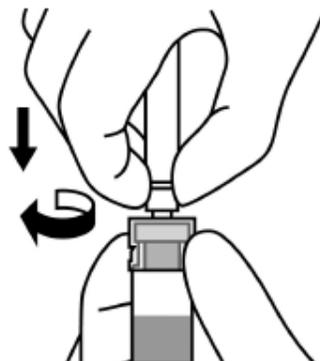
1.



À ce stade-ci, assurez-vous que votre patient est prêt pour l'injection.

Retirez le film protecteur de l'emballage de l'adaptateur pour flacon. Ne retirez pas l'adaptateur de l'emballage. Déposez le flacon sur une surface plate et dure. Avec une main, tenez le flacon. Avec l'autre main, centrez l'adaptateur sur le bouchon du flacon et appuyez fermement vers le bas jusqu'à ce qu'un clic se fasse entendre. Retirez l'emballage de l'adaptateur.

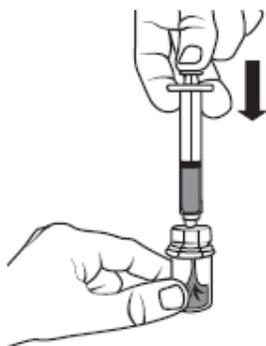
2.



Tenez la seringue par le verrou rotatif et retirez le capuchon de la seringue. Tenez la seringue par le verrou rotatif avec une main et sécurisez l'adaptateur pour flacon avec l'autre main. Vissez le verrou rotatif dans le sens horaire dans l'ouverture située sur le dessus de l'adaptateur pour flacon jusqu'à ce qu'il soit bien serré.

**Ne serrez pas trop.**

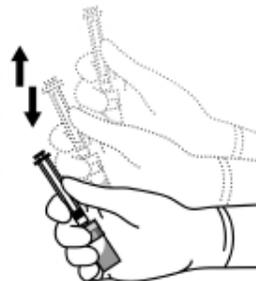
3.



Déposez le flacon sur une surface plane. Avec une main, sécurisez le flacon et avec l'autre main, poussez sur la tige du piston et injectez la totalité du diluant de la seringue dans le flacon.

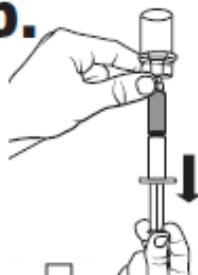
**Les étapes suivantes doivent être effectuées sans interruption.**

4.

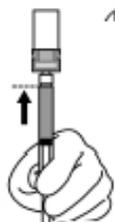


Tenir le dispositif fermement. Agitez vigoureusement de haut en bas et veillez à ce que le diluant rince les parois du flacon. Vérifiez l'apparence de la suspension à travers le dessous du flacon. La suspension doit être **homogène, épaisse et laiteuse**. Agitez le flacon de nouveau en cas de sédimentation.

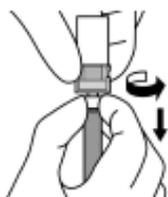
Le produit doit être administré **dans les 2 minutes suivant l'agitation.**

**5.**

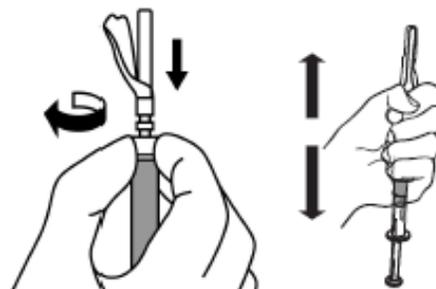
Tournez le dispositif à l'envers et tirez doucement la tige du piston de sorte à aspirer tout le contenu du flacon dans la seringue.



Éliminez les bulles d'air pendant que la seringue est connectée à l'adaptateur pour flacon. Veillez à vous arrêter lorsque la suspension atteint la base de la tête de la seringue.



Dévissez prudemment la seringue en tenant l'adaptateur pour flacon.

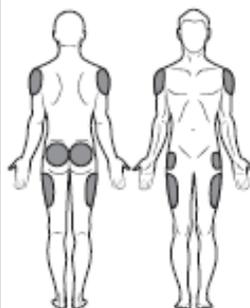
**6.**

En tenant le verrou rotatif, vissez fermement l'aiguille sécurisée de calibre 21 dans la seringue en la tournant dans le sens horaire.

Veillez à ce que la suspension soit homogène, épaisse, laiteuse et exempte de sédimentation avant l'injection. En cas de sédimentation, agitez la seringue de nouveau.

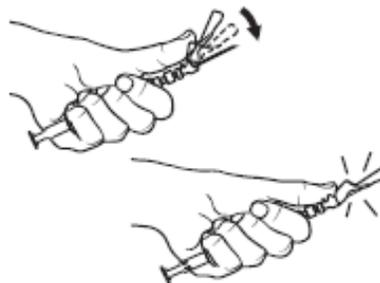
**7.**

Tout en tenant le corps de la seringue, abaissez le capuchon de sécurité de l'aiguille, retirez le protecteur en plastique transparent et injectez **immédiatement** la totalité du contenu de la seringue par voie intramusculaire.



**N'amorcez pas l'aiguille.**

L'injection de la suspension doit être effectuée relativement rapidement et de façon continue et régulière afin d'éviter l'occlusion possible de l'aiguille. TRELSTAR est administré par injection intramusculaire d'une dose unique.

**8.**

**Élimination du dispositif**

Après l'injection, activez immédiatement le mécanisme de sécurité en appuyant votre pouce ou votre index sur le coussinet texturé du capuchon de sécurité et abaissez-le sur l'aiguille jusqu'à ce qu'un clic se fasse entendre ou qu'il semble être en place. Effectuez la procédure à une main et activez le mécanisme à l'écart de vous-même et des autres. L'activation du capuchon de sécurité n'occasionne pratiquement aucune éclaboussure. Après une seule utilisation, jetez immédiatement la seringue dans un contenant pour déchets tranchants.

### C. Directives d'utilisation – TRELSTAR en flacon sans un système d'administration

La poudre lyophilisée doit être reconstituée dans de **l'eau stérile pour injection**. **Aucun autre diluant ne doit être utilisé**. Il est nécessaire de respecter les techniques aseptiques tout au long de la préparation.

#### Préparation

- 1) À l'aide d'une seringue munie d'une aiguille stérile de calibre 21, aspirez 2 mL **d'eau stérile pour injection**, USP, et après avoir enlevé le capuchon amovible flip-off du flacon, injectez l'eau stérile à travers le bouchon de caoutchouc dans le flacon. Assurez-vous que la tige du piston demeure enfoncée.
- 2) Agitez vigoureusement pour disperser les particules et obtenir une suspension uniforme. La suspension aura une apparence **homogène, épaisse et laiteuse**. Le produit doit être administré **dans les 2 minutes** suivant l'agitation.
- 3) Aspirez tout le contenu de la suspension reconstituée dans la seringue et **injectez la solution immédiatement** de manière régulière et ininterrompue. **N'amorcez pas l'aiguille**. Assurez-vous que le produit est homogène, épais et laiteux et qu'il n'y a pas de sédimentation avant l'injection. En cas de sédimentation, agitez la seringue à nouveau avant l'injection.

#### Élimination

Jetez la seringue et le flacon dans un contenant pour déchets tranchants.

#### 4.4 Administration

TRELSTAR doit être administré par un professionnel de la santé.

TRELSTAR est administré par injection intramusculaire d'une dose unique. TRELSTAR étant une suspension de microgranules, il faut éviter à tout prix une injection intravasculaire accidentelle.

Comme c'est le cas pour les autres médicaments administrés par voie intramusculaire, il est important d'alterner les points d'injection régulièrement.

#### 4.5 Dose oubliée

Le maintien de la suppression des hormones sexuelles est important dans la prise en charge et le soulagement de la douleur chronique associée à l'endométriose et dans le traitement des symptômes du cancer de la prostate hormono-dépendant. Le fait de manquer un rendez-vous de quelques jours ne devrait pas nuire aux bienfaits du traitement, mais le maintien d'un horaire constant des injections de TRELSTAR est un élément important du traitement.

### 5 SURDOSAGE

Les propriétés pharmacologiques de TRELSTAR et son mode d'administration rendent les cas de surdosage accidentel ou intentionnel peu probables. Aucun cas de surdosage n'a été rapporté dans les essais cliniques. La toxicité aiguë du médicament chez l'animal est faible et l'administration répétée de doses cliniques élevées n'a causé aucun effet indésirable. En cas de surdosage, un traitement symptomatique doit être instauré.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

## 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 2 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Injection intramusculaire	Flacon stérile de poudre pour suspension injectable, 3,75 mg (sous forme de base de triptoréline), pamoate de triptoréline	Carboxyméthylcellulose sodique, mannitol, poly- <i>d,l</i> -lactide-co-glycolide et polysorbate 80
Injection intramusculaire	Flacon stérile de poudre pour suspension injectable, 11,25 mg (sous forme de base de triptoréline), pamoate de triptoréline	Carboxyméthylcellulose sodique, mannitol, poly- <i>d,l</i> -lactide-co-glycolide et polysorbate 80
Injection intramusculaire	Flacon stérile de poudre pour suspension injectable, 22,5 mg (sous forme de base de triptoréline), pamoate de triptoréline	Carboxyméthylcellulose sodique, mannitol, poly- <i>d,l</i> -lactide-co-glycolide et polysorbate 80

TRELSTAR se présente sous deux types de conditionnement :

1. Un flacon à dose unique de TRELSTAR avec un système d'administration MIXJECT qui contient :
  - Un système d'administration MIXJECT à dose unique avec aiguille de calibre 21
  - Une seringue préremplie, à usage unique, contenant 2 ml d'eau stérile pour injection
2. Un flacon à dose unique de TRELSTAR avec un système d'administration avec l'adaptateur pour flacon qui contient :
  - Un adaptateur pour flacon
  - Une aiguille de calibre 21
  - Une seringue préremplie, à usage unique, contenant 2 ml d'eau stérile pour injection
3. Un flacon à dose unique de TRELSTAR sans système d'administration

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez consulter [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#).

### Toutes indications

#### Cancérogenèse et mutagenèse

Au cours d'une étude de 23 mois sur la cancérogénicité chez des rats, des adénomes pituitaires ayant entraîné des morts prématurées ont été observés chez les rats traités par pamoate de triptoréline. Aucun effet oncogène n'a été observé chez les souris ayant reçu du pamoate de triptoréline pendant 18 mois (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

#### Conduite de véhicules et utilisation de machines

Les effets de TRELSTAR sur la capacité à conduire et à opérer de la machinerie n'ont pas été étudiés. Cependant, comme la fatigue et les étourdissements sont des événements indésirables fréquents qui pourraient nuire à la conduite automobile et à l'utilisation de machinerie, il faut faire preuve de prudence lors de la conduite d'un véhicule motorisé ou lors de l'opération d'une machine dangereuse.

## Endocrinien/métabolisme

### Hypogonadisme

L'administration à long terme de TRELSTAR entraînera la suppression des gonadotrophines hypophysaires et de la production d'hormone sexuelle accompagnée des symptômes cliniques de l'hypogonadisme. On a observé que ces changements étaient réversibles après l'arrêt du traitement. Cependant, on n'a pas encore établi si les symptômes cliniques de l'hypogonadisme induit sont réversibles chez tous les patients.

### Apoplexie hypophysaire

Dans le cadre de la pharmacovigilance, de cas rares d'apoplexie hypophysaire (syndrome clinique secondaire à un infarctus de l'hypophyse) ont été signalés à la suite de l'administration d'agonistes de l'hormone de libération des gonadotrophines (voir [8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché](#)). La majorité de ces cas sont survenus dans le contexte d'un adénome hypophysaire, et se sont produits dans les deux semaines voire parfois dans l'heure suivant l'administration de la première dose de TRELSTAR. Les patients présentaient les symptômes suivants : céphalée d'apparition soudaine, vomissements, troubles visuels, ophtalmoplégie, altération de l'état mental, et parfois collapsus cardiovasculaire. Des soins médicaux immédiats ont dû être administrés.

## Hépatique/biliaire/pancréatique

L'exposition à TRELSTAR était supérieure chez les patients présentant une insuffisance hépatique en comparaison aux sujets volontaires sains. On ignore les conséquences cliniques de cette augmentation et du besoin éventuel d'ajuster la dose.

## Immunitaire

Comme c'est le cas pour les autres agonistes de la LH-RH, l'utilisation de la triptoréline a été associée à une hypersensibilité et à des réactions anaphylactiques. TRELSTAR ne doit pas être administré aux personnes manifestant une hypersensibilité à la triptoréline, aux autres agonistes de la LH-RH ou à la LH-RH (voir [8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché](#)). En cas de réactions d'hypersensibilité, on doit immédiatement mettre fin au traitement par TRELSTAR et instaurer les mesures de soutien et le traitement symptomatique appropriés.

## Neurologique

Après la mise sur le marché, des convulsions ont été rapportées chez des patients recevant des analogues de la LH-RH, y compris la triptoréline. Certains de ces patients présentaient des facteurs de risque, notamment des antécédents d'épilepsie, des tumeurs intracrâniennes ou une prise en concomitance de médicaments connus pour leurs effets proconvulsivants, tels que le bupropion et les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS). Des convulsions ont également été rapportées chez des patients en l'absence de tels facteurs de risque. En cas de convulsions, on doit immédiatement mettre fin au traitement par TRELSTAR et administrer les soins cliniques et de soutien appropriés. Voir [8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché](#).

## Psychiatrique

Il y a un risque accru de dépression (pouvant être grave) chez les patients traités par des agonistes de la GnRH comme TRELSTAR. Les patients doivent être prévenus et traités adéquatement si des symptômes surviennent.

Les patients ayant des antécédents connus de dépression doivent être étroitement surveillés pendant

le traitement.

## Rénal

L'exposition à TRELSTAR était supérieure chez les patients présentant une insuffisance rénale en comparaison aux sujets volontaires sains. On ignore les conséquences cliniques de cette augmentation et du besoin éventuel d'ajuster la dose.

## Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

- **Fertilité**

Selon le mode d'action et les conclusions des études chez l'animal, TRELSTAR pourrait causer une diminution de la fécondité chez les hommes et les femmes pouvant se reproduire (voir [10.1 Mode d'action](#), [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

- **Fonction sexuelle**

Le traitement par TRELSTAR peut entraîner la dysfonction érectile chez les hommes et une diminution de la libido chez les hommes et les femmes (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

- **Risque tératogène**

Selon les conclusions des études chez l'animal, TRELSTAR peut nuire au fœtus s'il est administré à une femme enceinte (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)). TRELSTAR est contre-indiqué chez les femmes enceintes ou qui prévoient tomber enceintes (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#), [7.1.1 Femmes enceintes](#)).

## Endométriose

### Généralités

En début de traitement, les taux d'hormones sexuelles dépassent généralement les valeurs de départ en raison de l'action physiologique du médicament. On observe souvent une accentuation des signes et des symptômes cliniques de l'endométriose au cours des premiers jours du traitement. Ces derniers s'atténueront avec la poursuite du traitement.

Une aggravation de l'état clinique peut, à l'occasion, commander l'arrêt du traitement.

Une reprise du traitement ne peut être recommandée dans la mesure où les données d'innocuité au-delà de 6 mois ne sont pas disponibles.

### Endocrinien/métabolisme

Des cas d'hypertension intracrânienne idiopathique (pseudotumeur cérébrale) ont été rapportés chez des patients recevant des agonistes de la LH-RH, y compris la triptoréline (voir [8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché](#)). Les signes et symptômes de l'hypertension intracrânienne idiopathique comprennent des céphalées sévères ou récurrentes, un œdème papillaire, une vision trouble, une diplopie, une perte de la vue, une douleur derrière l'œil ou une douleur lors des mouvements de l'œil, des sensations vertigineuses, des nausées et des acouphènes. En cas d'hypertension intracrânienne idiopathique, l'arrêt de la triptoréline doit être envisagé.

### Génito-urinaire

#### Saignements vaginaux

Étant donné que les règles devraient cesser après l'administration de doses efficaces de TRELSTAR, la patiente doit aviser son professionnel de la santé si le cycle menstruel régulier persiste. Une

hémorragie intermenstruelle peut se produire si une patiente ne reçoit pas plusieurs doses successives de TRELSTAR.

### Kystes ovariens

Comme c'est le cas pour les médicaments stimulant la sécrétion de gonadotrophine ou induisant l'ovulation, des kystes ovariens sont apparus habituellement au cours des 2 mois qui ont suivi le début du traitement. Dans la plupart des cas, ces kystes se sont résorbés sans traitement en l'espace de 4 à 6 semaines. Toutefois, ils peuvent nécessiter l'arrêt du traitement et/ou une intervention chirurgicale dans certains cas.

## **Musculo-squelettique**

### Changements de la densité osseuse

La perte osseuse fait partie du processus normal de vieillissement et elle est également à prévoir durant l'état hypo-œstrogénique causé par une utilisation à long terme de TRELSTAR. Le traitement par la triptoréline pendant une période allant jusqu'à 6 mois peut entraîner une réduction de la densité minérale osseuse, mais celle-ci est généralement réversible après la fin du traitement. Au cours du traitement avec TRELSTAR, une partie de la perte de densité osseuse pourrait s'avérer irréversible.

Chez les patientes souffrant d'endométriose et traitées par un analogue de la LH-RH, il a été démontré que l'ajout d'un traitement œstrogénique et progestatif réduit la perte de la densité minérale osseuse et les symptômes vasomoteurs. Ainsi, le cas échéant, la co-administration d'un traitement œstrogénique et progestatif et d'analogues de la LH-RH est à envisager en tenant compte des risques et des avantages de chacun des traitements.

Chez les patientes présentant des facteurs de risque majeurs de réduction de la teneur minérale osseuse et/ou de la masse osseuse tels que des antécédents familiaux d'ostéoporose, une utilisation chronique de corticostéroïdes ou d'anticonvulsivants, ou une consommation abusive d'alcool ou de tabac, TRELSTAR peut représenter un risque supplémentaire. Chez ces patientes, les risques et les bienfaits doivent être évalués soigneusement avant d'entreprendre un traitement par TRELSTAR. Un traitement répété par des analogues de la LH-RH au-delà de 6 mois n'est pas recommandé chez les patientes présentant des facteurs de risque importants de déminéralisation osseuse.

### **Cancer de la prostate :**

#### **Généralités**

Comme les autres agonistes de la LH-RH, TRELSTAR entraîne une élévation transitoire de la concentration sérique de testostérone au cours des premières semaines de traitement. Les patients peuvent éprouver une aggravation des symptômes ou l'apparition de nouveaux symptômes, notamment douleur osseuse, neuropathie, hématurie, ou obstruction urétérale ou à la sortie de la vessie. On a rapporté des cas de compression de la moelle épinière, pouvant entraîner une paralysie accompagnée ou non de complications mortelles suite à l'administration d'agonistes de la LH-RH. En présence de compression de la moelle épinière ou d'insuffisance rénale attribuable à une obstruction urétérale, un traitement standard de ces complications doit être instauré. Les patients présentant des métastases vertébrales et/ou une obstruction des voies urinaires doivent entreprendre un traitement par TRELSTAR sous surveillance étroite.

#### **Cardiovasculaire**

Il pourrait y avoir un lien entre le traitement de suppression des androgènes et le risque cardiovasculaire chez les hommes atteints d'un cancer de la prostate en raison des répercussions

indésirables liées à la suppression androgénique sur les facteurs de risque cardiovasculaire classiques, notamment le taux sérique de lipoprotéines, la sensibilité à l'insuline et l'obésité. Des événements liés à l'ischémie cardiovasculaire, y compris l'infarctus du myocarde, l'accident vasculaire cérébral et le décès d'origine cardiovasculaire, ont été signalés chez des patients traités par des agonistes de la LH-RH. Les professionnels de la santé doivent s'assurer que les bienfaits du traitement de suppression des androgènes l'emportent sur les risques potentiels cardiovasculaires. Une évaluation du risque cardiovasculaire et une prise en charge selon les pratiques cliniques locales et les lignes directrices en vigueur sont de mise (voir [Surveillance et tests de laboratoire](#)).

#### Effet sur l'intervalle QT/QTc

Les effets suivants ont été signalés en lien avec des médicaments de cette classe. Le traitement par TRELSTAR n'est pas nécessairement lié à tous les effets énumérés ci-dessous.

Le traitement de suppression des androgènes peut entraîner un allongement de l'intervalle QT/QTc lors d'un ECG (see [10.2 Pharmacodynamie](#)). La prolongation de l'intervalle QT est une conséquence physiologique des hormonothérapies qui entraînent une ablation androgénique chez les hommes atteints d'un cancer de la prostate. On doit s'assurer que les avantages du traitement par hormonothérapie l'emportent sur les risques. Les professionnels de la santé doivent s'assurer que les bienfaits du traitement de suppression des androgènes l'emportent sur les risques potentiels chez les patients présentant un syndrome du QT long congénital, des anomalies électrolytiques ou une insuffisance cardiaque congestive, ainsi que chez les patients prenant des médicaments pouvant prolonger l'intervalle QT (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

#### **Endocrinien/métabolisme**

##### Changements métaboliques

Chez les hommes ayant reçu un traitement de suppression des androgènes, une augmentation du risque de développer des changements métaboliques tels qu'une réduction de la tolérance au glucose, une stéatose hépatique non-alcoolique et un diabète a été rapportée. Les patients traités par TRELSTAR doivent subir des examens périodiques du glucose sanguin et une surveillance de la fonction hépatique devrait être envisagée. Les patients diabétiques recevant TRELSTAR peuvent nécessiter une surveillance plus fréquente durant le traitement.

##### **Hématologique**

L'anémie est une conséquence physiologique connue associée à la suppression de la testostérone. Une évaluation du risque d'anémie et une prise en charge selon les pratiques cliniques locales et les lignes directrices en vigueur sont de mise.

##### **Musculo-squelettique**

##### Changements de la densité osseuse

On peut s'attendre que le traitement de longue durée par un agoniste de la LH-RH entraîne une diminution de la densité minérale osseuse. Le traitement de suppression des androgènes est associé à une augmentation du risque d'ostéoporose et de fractures squelettiques osseuses. Le risque de fractures osseuses augmente en fonction de la durée du traitement de suppression des androgènes. Une évaluation du risque d'ostéoporose et une prise en charge selon les pratiques cliniques locales et les lignes directrices en vigueur sont de mise.

Chez les patients qui présentent d'importants facteurs de risque de réduction de la teneur minérale osseuse et/ou de la masse osseuse, comme l'alcoolisme et/ou le tabagisme chronique, des antécédents

familiaux présumés ou importants d'ostéoporose et l'utilisation à long terme de médicaments qui peuvent entraîner une réduction de la masse osseuse, comme les anticonvulsivants ou les corticostéroïdes, l'emploi de TRELSTAR peut représenter un risque additionnel. Chez ces patients, les risques et les bienfaits doivent être évalués soigneusement avant d'entreprendre un traitement par TRELSTAR.

### **Surveillance et tests de laboratoire**

Durant un traitement par TRELSTAR, les patients doivent se soumettre régulièrement à un examen physique et à des tests de laboratoire appropriés.

Chez les patients atteints d'un cancer de la prostate, une scintigraphie osseuse pourrait être nécessaire pour évaluer les lésions osseuses. Les lésions prostatiques peuvent être appréciées par échographie et/ou par tomodensitométrie en plus du toucher rectal. L'uropathie obstructive peut être évaluée et/ou diagnostiquée par pyélographie intraveineuse, par échographie ou par tomodensitométrie.

La réponse à TRELSTAR peut être surveillée par des dosages périodiques de la concentration sérique de testostérone et de l'antigène prostatique spécifique (APS). Les résultats d'analyse de la testostérone dépendent de la méthodologie utilisée. Certaines méthodes peuvent surestimer ou au contraire sous-estimer les taux de testostérone lorsque ceux-ci se situent dans la plage hypogonadique. La méthode LC-MS/MS (chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse) est la méthode de référence lorsque des taux de testostérone correspondant au seuil de castration sont prévisibles. Cette méthode a été utilisée dans l'étude clinique appuyant l'homologation de TRELSTAR 22,5 mg (formule à libération prolongée sur 6 mois). Il est conseillé de connaître le type et la précision de la méthode d'analyse utilisée pour prendre des décisions cliniques et thérapeutiques appropriées.

Il faut procéder à une évaluation du risque cardiovasculaire avant d'entreprendre le traitement. Les patients recevant TRELSTAR doivent faire l'objet d'une surveillance périodique visant à déceler l'apparition de facteurs de risque, de signes et de symptômes de maladies cardiovasculaires. On recommande également qu'un ECG et un dosage des taux sériques du potassium, du calcium et du magnésium soient effectués avant la mise en route du traitement. Chez les patients exposés à un risque d'anomalie des taux d'électrolytes et d'allongement de l'intervalle QT, il faut envisager une surveillance des valeurs à l'ECG et des taux sériques d'électrolytes (voir [Cardiovasculaire](#)).

Les taux de glucose sanguin et/ou l'hémoglobine glycolysée (HbA1c) doivent également être surveillés périodiquement chez les patients traités par TRELSTAR. Les patients diabétiques doivent être surveillés de plus près (voir [Endocrinien/métabolisme](#)).

Une surveillance de la fonction hépatique devrait être envisagée (voir [Endocrinien/métabolisme](#)).

## **7.1 Populations particulières**

### **7.1.1 Femmes enceintes**

TRELSTAR est contre-indiqué chez les femmes enceintes ou qui prévoient tomber enceintes (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). L'innocuité de TRELSTAR pendant la grossesse n'a pas été établie sur le plan clinique (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Bien qu'aucun effet tératogène n'ait été observé lors des études chez l'animal, un effet embryotoxique d'augmentation de la résorption utérine a été observé chez des rates enceintes auxquelles on a administré de la triptoréline (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)). Avant d'amorcer un traitement par TRELSTAR, on doit vérifier l'absence de grossesse. Lorsqu'il est utilisé régulièrement et à des doses thérapeutiques, TRELSTAR inhibe l'ovulation et, ultérieurement, les

règles. Cependant, la contraception ne peut être garantie. C'est pourquoi les femmes pouvant se reproduire doivent utiliser des méthodes de contraception non hormonales en cours de traitement et doivent être avisées de prévenir leur professionnel de la santé si elles pensent être enceintes. Si une femme devient enceinte pendant qu'elle reçoit TRELSTAR, le traitement doit être interrompu et la patiente doit être informée des risques potentiels pour le fœtus. Il existe une possibilité d'avortement spontané si le médicament est administré pendant la grossesse.

Un petit nombre de femmes enceintes ont été exposées par inadvertance à la triptoréline. Sur les 28 femmes enceintes exposées à la triptoréline au cours des études de fertilité menées en France, un cas de trisomie 13 a été rapporté chez une femme qui avait reçu de la triptoréline 15 jours après la conception. Un cas de trisomie 18 a été signalé en Italie. Dans ces deux cas, on n'a pas pu établir un rapport de cause à effet. Dans une autre étude, une femme devenue enceinte lors d'une pseudo-ménopause induite cliniquement, dont le fœtus avait subi une exposition très prolongée à la triptoréline, a donné naissance à un nouveau-né en bonne santé.

### 7.1.2 Allaitement

On ignore jusqu'à quel point la triptoréline est excrétée dans le lait humain. En l'absence d'études bien contrôlées sur l'effet de TRELSTAR chez les femmes qui allaitent, et compte tenu du fait que de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait humain, TRELSTAR est contre-indiqué chez les femmes qui allaitent (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

### 7.1.3 Enfants

**Enfants (< 18 ans) :** Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

Le traitement par agonistes de la LHRH peut réduire la densité minérale osseuse (DMO). Étant donné qu'il est possible que les adolescents n'aient pas atteint leur masse osseuse maximale (en particulier ceux de moins de 16 ans), les agonistes de la LHRH ne sont pas recommandés pour la prise en charge et le soulagement de la douleur chronique associée à l'endométriose chez les patients de moins de 18 ans.

### 7.1.4 Personnes âgées

**Personnes âgées (≥ 65 ans) :** Santé Canada ne dispose d'aucune donnée pour la prise en charge et le soulagement de la douleur chronique associée à l'endométriose chez les personnes âgées.

Les études cliniques sur TRELSTAR pour le traitement palliatif du cancer de la prostate portaient essentiellement sur des patients âgés de 65 ans et plus (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)).

## 8 EFFETS INDÉSIRABLES

### 8.1 Aperçu des effets indésirables

#### Endométriose

Les effets indésirables signalés dans les essais cliniques de TRELSTAR ont rarement été suffisamment graves pour entraîner l'abandon du traitement par TRELSTAR. Au cours d'une étude contrôlée comptant 137 patientes présentant une endométriose comparant l'administration de la triptoréline à 3,75 mg et du leuprolide à 3,75 mg à raison d'une fois par mois, pendant 6 mois, un cas de douleur abdominale aiguë sévère a été considéré comme étant probablement lié au traitement. Aucun arrêt du traitement n'a été requis pour cette patiente.

La plupart des effets indésirables se sont résolus spontanément sans autre intervention médicale. Comme c'est le cas pour d'autres traitements par des agonistes de la LH-RH, les effets indésirables le plus souvent observés au cours d'un traitement par TRELSTAR étaient des effets physiologiques attendus liés à l'hypo-œstrogénie. Ces effets indésirables comprenaient, entre autres, bouffées de chaleur (91%), sécheresse vaginale (49%) et aménorrhée. Dans les deux semaines qui ont suivi l'injection initiale, l'élévation transitoire des taux d'œstradiol pourrait être associée à une aggravation temporaire des signes et des symptômes de l'endométriose (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

#### Cancer de la prostate

Les effets indésirables signalés dans les essais cliniques de TRELSTAR n'étaient pas suffisamment graves pour entraîner l'abandon du traitement par TRELSTAR. Dans le programme de pharmacovigilance, des cas de choc anaphylactique et d'œdème de Quincke ont été rapportés à la suite de l'administration de TRELSTAR (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). Dans le cadre des études cliniques, aucun événement indésirable grave que l'on considérerait lié au médicament à l'étude n'a été rapporté.

Comme c'est le cas pour d'autres traitements par des agonistes de la LH-RH, les effets indésirables le plus souvent observés au cours d'un traitement par TRELSTAR étaient des effets physiologiques attendus liés à l'abaissement des taux de testostérone. Ces effets indésirables comprenaient, entre autres, bouffées de chaleur (45 % pour TRELSTAR 3,75 mg), dysfonction érectile (50 % pour TRELSTAR 3,75 mg) et baisse de la libido (45 % pour TRELSTAR 3,75 mg). Comme les autres analogues de la LH-RH, TRELSTAR entraîne une élévation transitoire initiale de la concentration sérique de testostérone au cours des premières semaines de traitement. L'exacerbation potentielle des signes et des symptômes de la maladie au cours des premières semaines de traitement pourrait survenir et entraîner, notamment des problèmes neurologiques tels qu'une faiblesse et/ou une paresthésie des membres inférieurs chez les patients présentant des métastases vertébrales, et une aggravation de l'obstruction urinaire ou de l'hématurie (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

### 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Par conséquent, les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

#### Endométriose

Au cours d'une étude contrôlée comparant l'administration par injection intramusculaire (IM) de la triptoréline à 3,75 mg et du leuprolide à 3,75 mg à raison d'une fois par mois, pendant 6 mois, à des patientes présentant une endométriose, les effets indésirables suivants ont été signalés par 5 % ou plus des patientes du groupe de la triptoréline, peu importe le rapport de cause à effet ou l'association avec le traitement:

**Tableau 3 – Effets indésirables signalés par ≥ 5 % des patients dans le groupe de traitement recevant de la triptoréline et la fréquence des effets indésirables lors du traitement par leuprolide**

<b>Effets Indésirables</b>	<b>Triptoréline N=67 n (% des patientes)</b>	<b>Leuprolide N=70 n (% des patientes)</b>
<b>Affections gastro-intestinales</b>		
Nausée	9 (13)	6 (9)
Douleur abdominale	7 (10)	8 (11)
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>		
Œdème des chevilles	16 (24)	11 (16)
Douleur SAI*	8 (12)	6 (9)
<b>Infections et infestations</b>		
Infection virale	9 (13)	8 (11)
<b>Lésions, intoxications et complications d'interventions</b>		
Lésion accidentelle	5 (8)	1 (1)
Bleus	4 (6)	2 (3)
<b>Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif</b>		
Dorsalgie	6 (9)	7 (10)
Arthralgie	5 (8)	5 (7)
<b>Affections du système nerveux</b>		
Céphalée	40 (60)	45 (64)
Sensation vertigineuse	4 (6)	6 (9)
<b>Affections psychiatriques</b>		
Insomnie	46 (69)	43 (61)
Dépression	38 (57)	39 (56)
Diminution de la libido	36 (54)	37 (53)
Irritabilité	30 (45)	35 (50)
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>		
Infection des voies urinaires	4 (6)	0 (0)
<b>Affections des organes de reproduction et du sein</b>		
Sécheresse vaginale	33 (49)	41 (59)
Affection mammaire	21 (31)	22 (31)
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>		
Transpiration augmentée	57 (85)	61 (87)
Séborrhée	29 (43)	16 (23)
Acné	20 (30)	24 (34)

<b>Effets Indésirables</b>	<b>Triptoréline N=67 n (% des patientes)</b>	<b>Leuprolide N=70 n (% des patientes)</b>
<b>Affections vasculaires</b>		
Bouffées de chaleur au visage et au cou	61 (91)	65 (93)

\* SAI = sans autre indication. MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*) version 25,0.

La dose de médicament était de 3,75 mg, administrée par voie intramusculaire (IM) toutes les quatre semaines pendant six mois (6 injections).

Les effets indésirables le plus souvent rapportés ( $\geq 5\%$ ) dans les groupes traités par la triptoréline et le leuprolide comprenaient notamment bouffées de chaleur, dépression, irritabilité, céphalées, trouble mammaire, arthralgies, insomnie, baisse de la libido, acné, séborrhée, sudation accrue et sécheresse vaginale.

### **Cancer de la prostate**

#### **Études cliniques portant sur l'acétate de triptoréline**

##### Triptoréline à 3,75 mg (formule d'acétate à libération prolongée sur 1 mois)

Trois études cliniques contrôlées ont été menées chez 265 patients afin de comparer une formulation à libération contrôlée d'acétate de triptoréline (N = 160) avec l'orchidectomie (N = 105).

Dans la première étude, tous les patients avaient reçu une injection IM de 3,75 mg de triptoréline, et tous les mois par la suite pendant 24 mois, à l'exception de 3 patients qui avaient reçu 100 µg de triptoréline par voie sous-cutanée (SC) pendant le premier mois. Dans la deuxième étude, tous les patients avaient reçu 100 µg de triptoréline par voie SC pendant les 7 premiers jours, et 3,75 mg par voie IM les jours 8 et 28, et tous les mois par la suite pendant une période maximale de 18 mois. Dans la troisième étude, tous les patients avaient reçu une injection IM de 3,75 mg de triptoréline les jours 0 et 28, et tous les mois par la suite pendant 24 mois.

Dans le cadre de ces études, les effets indésirables les plus fréquents signalés par 5 % ou plus des patients étaient : dysfonction érectile (50% dans le groupe de la triptoréline et 41% dans le groupe de l'orchidectomie), baisse de la libido (45% dans le groupe de la triptoréline et 39% dans le groupe de l'orchidectomie), bouffées de chaleur (45% dans le groupe de la triptoréline et 43,3 % dans le groupe de l'orchidectomie) et atrophie des organes génitaux (12% dans le groupe de la triptoréline). On sait que ces effets indésirables sont reliés à une castration biochimique ou chirurgicale (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)).

Ces études ont également démontré que l'acétate de triptoréline était bien toléré. Les effets indésirables signalés par au moins 1 % des patients, considérés comme possiblement ou probablement liés au médicament à l'étude, sont présentés dans le [Tableau 4](#).

**Tableau 4 - Effets indésirables systémiques possiblement ou probablement liés au médicament, signalés par  $\geq 1$  % des patients traités par TRELSTAR (acétate de triptoréline à 3,75 mg) et l'orchidectomie.**

<b>Effet indésirable</b>	<b>Acétate de triptoréline (3,75 mg) N = 156 n (%)</b>	<b>Orchidectomie N = 97 n (%)</b>
<b>Affections cardiaques</b>		
Affection cardiaque	5 (3,2)	1 (1,0)
Angine de poitrine	1 (0,6)	3 (3,1)
Palpitation	1 (0,6)	1 (1,0)
<b>Affections gastro-intestinales</b>		
Vomissement	4 (2,6)	4 (4,1)
Constipation	3 (1,9)	1 (1,0)
Diarrhée	3 (1,9)	1 (1,0)
Trouble de la défécation	0 (0,0)	1 (1,0)
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>		
Oedème	6 (3,8)	2 (2,1)
Asthénie	6 (3,8)	3 (3,1)
Douleur au site d'injection	6 (3,8)	S/O
Dorsalgie	3 (1,9)	0 (0,0)
Fatigue	2 (1,3)	0 (0,0)
Douleur	2 (1,3)	2 (2,1)
Évènement indésirable SAI **	3 (1,9)	0 (0,0)
<b>Infections et infestations</b>		
Infection	0 (0,0)	1 (1,0)
<b>Investigations</b>		
Poids augmenté	8 (5,1)	4 (4,1)
Poids diminué	2 (1,3)	2 (2,1)
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>		
Cachexie	2 (1,3)	0 (0,0)
Anorexie	2 (1,3)	1 (1,0)
<b>Tumeurs bénignes, malignes et non précisées</b>		
Poussée tumorale	4 (2,6)	0 (0,0)
<b>Affections du système nerveux</b>		
Vertige	0 (0,0)	1 (1,0)

<b>Effet indésirable</b>	<b>Acétate de triptoréline (3,75 mg) N = 156 n (%)</b>	<b>Orchidectomie N = 97 n (%)</b>
<b>Affections psychiatriques</b>		
Diminution de la libido*	70 (44,9)	38 (39,2)
Nervosité	4 (2,6)	1 (1,0)
Dépression*	3 (1,9)	2 (2,1)
Réaction agressive	0 (0,0)	1 (1,0)
<b>Affections des organes de reproduction et du sein</b>		
Dysérection* (y compris l'absence d'éjaculation et les troubles de l'éjaculation)	78 (50,0)	40 (41,2)
Atrophie génitale*	19 (12,2)	S/O
Gynécomastie	2 (1,3)	0 (0,0)
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>		
Fréquence de miction	3 (1,9)	2 (1,3)
Incontinence urinaire	2 (1,3)	1 (1,0)
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>		
Dyspnée	6 (3,8)	0 (0,0)
Trouble respiratoire	1 (0,6)	1 (1,0)
Hémoptysie	0 (0,0)	1 (1,0)
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>		
Prurit	2 (1,3)	0 (0,0)
Rash	0 (0,0)	1 (1,0)
Transpiration augmentée	1 (0,6)	1 (1,0)
<b>Affections vasculaires</b>		
Bouffées de chaleur au visage et au cou*	70 (44,9)	42 (43,3)
Bouffée congestive	0 (0,0)	2 (2,1)
Hypertension	2 (1,3)	0 (0,0)
Hypotension	0 (0,0)	1 (1,0)

S/O = sans objet; \* Conséquence pharmacologique attendue de la suppression de la testostérone;

\*\* Les données n'étaient pas suffisamment claires pour être codées chez trois patients, SAI = sans autre indication. MedDRA version 25,0.

### Études cliniques portant sur le pamoate de triptoréline

TRELSTAR à 3,75 mg (formule à libération prolongée sur 1 mois) et TRELSTAR à 11,25 mg (formule à libération prolongée sur 3 mois)

L'innocuité de TRELSTAR a également été évaluée dans le cadre d'une étude comparant TRELSTAR à 3,75 mg (formule à libération prolongée sur 1 mois) et TRELSTAR à 11,25 mg (formule à libération

prolongée sur 3 mois). Dans cette étude, les patients étaient répartis au hasard pour recevoir soit trois injections de TRELSTAR à 11,25, administrées par voie IM tous les 84 jours pendant 9 mois, ou neuf injections de TRELSTAR à 3,75 mg, administrées par voie IM tous les 28 jours pendant 9 mois.

**TRELSTAR à 22,5 mg (formule à libération prolongée sur 6 mois)**

L'innocuité de TRELSTAR a été évaluée dans une étude non comparative sur TRELSTAR à 22,5 mg (formule à libération prolongée sur 6 mois). Tous les sujets ont reçu deux injections par voie intramusculaire de TRELSTAR à 22,5 mg, la première administrée le jour 1 et la seconde le jour 169.

Le profil d'innocuité était comparable à TRELSTAR à 3,75 mg et à TRELSTAR à 11,25 mg.

Les effets indésirables systémiques suivants, possiblement ou probablement liés au médicament, ont été signalés par au moins 1 % des patients recrutés dans les études mentionnées ci-dessus sur TRELSTAR à 3,75 mg, TRELSTAR à 11,25 mg ou TRELSTAR à 22,5 mg :

**Tableau 5 - Effets indésirables systémiques possiblement ou probablement liés au médicament, signalés par ≥ 1 % des patients dans le groupe de traitement qui reçoit TRELSTAR à 3,75 mg, TRELSTAR à 11,25 mg, ou TRELSTAR à 22,5 mg.**

<b>Effet indésirable</b>	<b>TRELSTAR (3,75 mg)<sup>1</sup> N = 172 n (%)</b>	<b>TRELSTAR (11,25 mg)<sup>1</sup> N = 174 n (%)</b>	<b>TRELSTAR (22,5 mg)<sup>2</sup> N = 120 n (%)</b>
<b>Affections cardiaques</b>			
Oedème des parties basses	0 (0,0)	4 (2,3)	0 (0,0)
Palpitation	3 (1,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Affections oculaires</b>			
Douleur oculaire	1 (0,6)	2 (1,1)	0 (0,0)
Conjonctivite	0 (0,0)	2 (1,1)	0 (0,0)
<b>Affections gastro-intestinales</b>			
Constipation	4 (2,3)	3 (1,7)	0 (0,0)
Nausée	7 (4,1)	5 (2,9)	0 (0,0)
Diarrhée	4 (2,3)	2 (1,1)	0 (0,0)
Douleur abdominale	1 (0,6)	2 (1,1)	0 (0,0)
Dyspepsie	2 (1,2)	3 (1,7)	0 (0,0)
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>			
Dorsalgie	6 (3,5)	5 (2,9)	0 (0,0)
Douleur	10 (5,8)	6 (3,4)	0 (0,0)
Fatigue	5 (2,9)	4 (2,3)	5 (4,2)
Douleur thoracique	0 (0,0)	3 (1,7)	0 (0,0)
Léthargie	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,7)
Asthénie	2 (1,2)	2 (1,1)	0 (0,0)
Oedème périphérique	3 (1,7)	2 (1,1)	0 (0,0)
Contusion au site d'injection	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,7)
Induration au site d'injection	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,7)
Douleur au site d'injection	2 (1,2)	7 (4,0)	2 (1,7)

Effet indésirable	TRELSTAR (3,75 mg) <sup>1</sup> N = 172 n (%)	TRELSTAR (11,25 mg) <sup>1</sup> N = 174 n (%)	TRELSTAR (22,5 mg) <sup>2</sup> N = 120 n (%)
<b>Affections hépatobiliaires</b>			
Fonction hépatique anormale	0 (0,0)	2 (1,1)	0 (0,0)
<b>Affections du système immunitaire</b>			
Réaction allergique	2 (1,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>			
Oedème des jambes	14 (8,1)	11 (6,3)	0 (0,0)
Diabète	2 (1,2)	1 (0,6)	0 (0,0)
Crampes dans les jambes	1 (0,6)	3 (1,7)	0 (0,0)
<b>Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif</b>			
Douleur squelettique	20 (11,6)	23 (13,2)	0 (0,0)
Douleur dans la jambe	5 (2,9)	9 (5,2)	0 (0,0)
Arthralgie	4 (2,3)	4 (2,3)	0 (0,0)
Myalgie	1 (0,6)	2 (1,1)	0 (0,0)
<b>Affections du système nerveux</b>			
Céphalée	7 (4,1)	12 (6,9)	2 (1,7)
Sensation vertigineuse	5 (2,9)	5 (2,9)	2 (1,7)
<b>Affections psychiatriques</b>			
Insomnie	2 (1,2)	3 (1,7)	0 (0,0)
Dépression*	3 (1,7)	1 (0,6)	2 (1,7)
Anorexie	1 (0,6)	3 (1,7)	0 (0,0)
Diminution de la libido*	1 (0,6)	4 (2,3)	2 (1,7)
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>			
Infection des voies urinaires	3 (1,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dysurie	3 (1,7)	8 (4,6)	0 (0,0)
Rétention urinaire	0 (0,0)	2 (1,1)	0 (0,0)
<b>Affections des organes de reproduction et du sein</b>			
Atrophie testiculaire*	0 (0,0)	0 (0,0)	9 (7,5)
Douleur mammaire chez l'homme	5 (2,9)	4 (2,3)	0 (0,0)
Dysérection* (y compris l'absence d'éjaculation et les troubles de l'éjaculation)	7 (4,1)	4 (2,3)	12 (10,0)
Gynécomastie	0 (0,0)	3 (1,7)	0 (0,0)
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>			
Toux	1 (0,6)	3 (1,7)	0 (0,0)
Dyspnée	3 (1,7)	2 (1,1)	0 (0,0)
Pharyngite	0 (0,0)	2 (1,1)	0 (0,0)

Effet indésirable	TRELSTAR (3,75 mg) <sup>1</sup> N = 172 n (%)	TRELSTAR (11,25 mg) <sup>1</sup> N = 174 n (%)	TRELSTAR (22,5 mg) <sup>2</sup> N = 120 n (%)
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>			
Rash	1 (0,6)	3 (1,7)	0 (0,0)
Prurit	2 (1,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Affections vasculaires</b>			
Hypertension	8 (4,7)	7 (4,0)	0 (0,0)
Bouffées de chaleur au visage et au cou *	114 (66,3)	127 (73,0)	86 (71,7)

\* Conséquence pharmacologique attendue de la suppression de la testostérone.

<sup>1</sup> Les effets indésirables de TRELSTAR à 3,75 mg et de TRELSTAR à 11,25 mg sont codifiés à partir de la terminologie des effets indésirables de l'OMS (WHOART).

<sup>2</sup> Les effets indésirables de TRELSTAR à 22,5 mg sont codifiés à partir de la terminologie MedDRA Version 25,0.

### 8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

#### Endométriose

Les effets indésirables moins fréquemment signalés (< 5 % de femmes) comprenaient, mais sans s'y limiter, les suivants :

**Affections gastro-intestinales :** diarrhée, côlon irritable, vomissement

**Troubles généraux et anomalies au site d'administration :** douleur thoracique, fatigue, oedème périphérique, réaction au site d'injection

**Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif:** crampes aux jambes, arthrite, arthrose, myalgie

**Affections du système nerveux:** amnésie

**Affections psychiatriques:** apathie

**Affections des organes de reproduction et du sein:** douleur pelvienne, leucorrhée, hémorragie vaginale

**Affections de la peau et du tissu sous-cutané:** rash

*Changements de la densité minérale de l'os :* Chez 32 femmes soumises à un traitement par la triptoréline d'une durée de 6 mois, le taux moyen de la densité minérale osseuse, révélé par absorptiométrie bi-énergétique aux rayons, avait baissé de 5,3 % et 2,3 % dans la colonne lombaire et la hanche, respectivement, comparativement aux valeurs observées avant le traitement. Le taux de densité minérale de l'os dans la colonne lombaire et la hanche était encore légèrement bas lors des évaluations de suivi à 12 mois (1,7 % et 1,3 %, respectivement).

#### Cancer de la prostate

Les réactions indésirables au médicament signalées par moins de 1 % des sujets dans les groupes de traitement recevant TRELSTAR à 3,75 mg, TRELSTAR à 11,25 mg et TRELSTAR à 22,5 mg, et considérées comme possiblement ou probablement liées au médicament à l'étude comprenaient entre autres :

**Affections gastro-intestinales :** gêne abdominale, douleur abdominale, nausée

**Troubles généraux et anomalies au site d'administration :** malaise, érythème au site d'injection, prurit au site d'injection, réaction au site d'injection, gonflement au site d'injection

**Investigations :** alanine aminotransférase augmentée, aspartate aminotransférase augmentée, antigène prostatique augmenté, poids augmenté

**Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif :** faiblesse musculaire, raideur musculosquelettique, extrémités douloureuses

**Tumeurs bénignes, malignes et non précisées :** douleur métastatique

**Affections du système nerveux :** paresthésie

**Affections psychiatriques :** perte de la libido

**Affections du rein et des voies urinaires :** hématurie

**Affections des organes de reproduction et du sein :** orchite non-infectieuse

**Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :** rhinite

**Affections de la peau et du tissu sous-cutané :** trouble de la peau

**Affections vasculaires :** Syncope vasovagale

#### **8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives**

##### **Conclusions de l'essai clinique**

##### **Endométriose**

Les essais cliniques n'ont révélé aucune variation cliniquement importante des constantes biologiques pendant ou après un traitement par la triptoréline. À l'exception des taux de créatinines sérique et urinaire, qui étaient relativement faibles pendant toute l'étude, les résultats des examens biochimiques étaient généralement dans les limites de la normale pour la plupart des patientes, et ce, pendant toute la durée de l'étude. Le traitement par la triptoréline n'a pas eu d'effet appréciable sur les enzymes hépatiques (ALT/AST), les phosphatases alcalines, la lactico-déshydrogénase (LDH), la bilirubine totale, l'urée ou le phosphore inorganique durant l'étude. De même, le traitement n'a pas eu d'effet significatif sur les paramètres hématologiques (nombre de globules blancs, numération érythrocytaire, hémoglobine, hémocrite, numération plaquettaire ou formule leucocytaire). Dans la majorité des cas, les résultats des tests sanguins se situaient dans les limites de la normale pendant toute la durée de l'étude chez les patientes de l'un ou l'autre des groupes de traitement pour lesquels des données étaient disponibles. Des fluctuations mineures ont été observées à divers intervalles dans chaque groupe de traitement, mais aucune n'était considérée comme cliniquement significative.

##### **Cancer de la prostate**

**Tableau 6 – Résultats de laboratoire anormaux pour les essais cliniques chez les patients atteints du cancer de la prostate**

Mesures en laboratoire	TRELSTAR 3,75 mg % des patients	TRELSTAR 11,25 mg % des patients	TRELSTAR 22,5 mg % des patients
------------------------	---------------------------------------	--	---------------------------------------

Augmentation du temps de prothrombine	4,9	10,5	13,6
---------------------------------------	-----	------	------

Les taux d'incidence supérieurs à 15 % pour les valeurs de laboratoire anormalement basses (hémoglobine et nombre de globules rouges) et les valeurs de laboratoire anormalement élevées (glycémie à jeun, azote uréique du sang et phosphatase alcaline) étaient comparables tant dans le groupe traité par TRELSTAR à 3,75 mg que dans le groupe recevant TRELSTAR à 11,25 mg. Les anomalies suivantes, absentes au départ et comparables aux anomalies rencontrées avec les formules à 3,75 mg et à 11,25 mg, ont été observées chez au moins 10 % des patients traités par TRELSTAR à 22,5 mg : baisse du taux d'hémoglobine et de la numération érythrocytaire, hausse de la glycémie du taux de glucose (variation entre la valeur initiale et le cas le plus défavorable en cours de traitement). Le lien entre ces variations et le traitement médicamenteux est difficile à évaluer dans cette population.

### 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Les réactions indésirables suivantes ont été identifiées pendant l'utilisation de TRELSTAR après la commercialisation. Comme ces réactions sont signalées volontairement par une population de taille inconnue, il n'est pas toujours possible d'estimer de manière certaine leur fréquence ni d'établir une relation causale avec l'exposition au médicament.

#### **Toutes les indications**

Des cas de choc anaphylactique et d'œdème de Quincke liés à TRELSTAR ont été rapportés (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Après la mise en marché, des cas de convulsions ont été rapportés chez des patients recevant des analogues de la LH-RH, y compris la triptoréline. De très rares cas d'apoplexie hypophysaire ont également été signalés (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). La majorité des cas ont été signalés chez des patients présentant un adénome hypophysaire suivant l'administration initiale de l'agoniste de la LH-RH.

#### **Endométriose**

Une hypertension intracrânienne idiopathique (pseudotumeur cérébrale) a été rapportée chez des patients prenant des agonistes de la LH-RH, y compris la triptoréline (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

#### **Cancer de la prostate**

Après la commercialisation, des événements thrombotiques incluant, sans toutefois s'y limiter, l'embolie pulmonaire, l'accident vasculaire cérébral, l'infarctus du myocarde, la thrombose veineuse profonde, l'accident ischémique transitoire et la thrombophlébite ont été rapportés.

Après la mise en marché, une aggravation d'une dépression préexistante, notamment des tentatives de suicide, a été rapportée chez des patients prenant des agonistes de la LH-RH, comme TRELSTAR.

Une augmentation du risque de développer une stéatose hépatique non-alcoolique a été rapportée chez des patients recevant un traitement de suppression des androgènes (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Aucune étude officielle sur les interactions médicamenteuses portant sur TRELSTAR n'a été menée.

L'utilisation concomitante de médicaments connus pour prolonger l'intervalle QT avec des agonistes de la LHRH, comme TRELSTAR, doit être soigneusement évaluée.

Évitez l'utilisation concomitante de médicaments pour l'hyperprolactinémie et d'agonistes de la LHRH, comme TRELSTAR.

### 9.3 Interactions médicament-comportement

Aucune donnée n'est disponible concernant l'interaction entre TRELSTAR et l'alcool.

### 9.4 Interactions médicament-médicament

#### Toutes les indications

Les interactions avec d'autres médicaments n'ont pas été établies.

En l'absence de données pertinentes et par mesures de précaution, les inhibiteurs de la prolactine ne doivent pas être administrés en concomitance avec TRELSTAR étant donné que l'hyperprolactinémie réduit le nombre de récepteurs hypophysaires de la LHRH.

#### Cancer de la prostate

Comme le traitement de suppression des androgènes peut allonger l'intervalle QTc (voir [10.2 Pharmacodynamie](#)), il faut évaluer avec soin l'utilisation concomitante de TRELSTAR et de médicaments dont on sait qu'ils allongent l'intervalle QTc ou qui peuvent entraîner des torsades de pointes. Ces produits médicamenteux comprennent les agents suivants à titre d'exemple, sans toutefois s'y limiter : les médicaments de classe IA (p. ex., la quinidine, la disopyramide), de classe III (p. ex., l'amiodarone, le sotalol, le dofétilide, l'ibutilide, la dronedarone) ou de classe IC (p. ex., la flécaïnide, la propafénone), les antiarythmiques, les antipsychotiques (p. ex., la chlorpromazine), les antibiotiques et les analogues (p. ex., l'érythromycine, la clarithromycine, l'azithromycine), les antibiotiques quinoléiques (p. ex., la moxifloxacine), les antipaludiques (p. ex., la quinine), les antifongiques azolés, les antagonistes des récepteurs de la sérotonine 5-hydroxytryptamine (5-HT<sub>3</sub>) (p. ex., l'ondansétron) et les agonistes des récepteurs bêta-2-adrénergiques (p. ex., le salbutamol).

### 9.5 Interactions médicament-aliment

Les interactions avec les aliments n'ont pas été établies.

### 9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions avec les produits à base d'herbes médicinales n'ont pas été établies.

### 9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

L'administration d'analogues de la LH-RH, y compris TRELSTAR, à des doses thérapeutiques entraîne une inhibition du système hypophyso-gonadique. La fonction revient généralement à la normale 4 à 12 semaines après l'arrêt du traitement. Les tests diagnostiques de la fonction hypophyso-gonadique

réalisés durant le traitement et dans les 4 à 12 semaines suivant l'arrêt du traitement avec un agoniste de la LH-RH peuvent donc être trompeurs.

## 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### 10.1 Mode d'action

La triptoréline est un agoniste de la LHRH plus puissant que l'hormone naturelle. La puissance de cet agoniste de la LH-RH comparativement à celle de la LH-RH naturelle a été démontrée à la fois dans des essais *in vitro* et *in vivo*. La triptoréline était plus active pour stimuler la sécrétion de l'hormone lutéinisante (LH) et pour déplacer la <sup>125</sup>I-LHRH des sites récepteurs de l'hypophyse comparé à la LH-RH naturelle dans les modèles animaux. On a établi une corrélation entre la puissance accrue et la résistance accrue à la dégradation après exposition à des préparations enzymatiques provenant des modèles animaux.

La triptoréline agit comme un puissant inhibiteur de la sécrétion des gonadotrophines lorsqu'elle est administrée en continu sous forme de doses thérapeutiques. L'administration de triptoréline entraîne une augmentation initiale et transitoire des taux circulants de LH, d'hormone folliculo-stimulante (FSH) et de stéroïdes gonadiques (estradiol chez la femme et testostérone chez l'homme). Cependant, l'administration chronique et continue de triptoréline entraîne une diminution de la sécrétion de LH et de FSH et une suppression de la stéroïdogenèse ovarienne et testiculaire. Chez les femmes préménopausées, les œstrogènes circulants sont réduits à des niveaux post-ménopausiques. Chez l'homme, la testostérone sérique est réduite à des niveaux proches de ceux normalement observés chez les hommes castrés chirurgicalement. Il en résulte une atrophie des organes sexuels accessoires qui est généralement réversible à l'arrêt du traitement.

#### Cancer de la prostate

Les agonistes de la LH-RH ont démontré avoir des effets directs antiprolifératifs sur les lignées de cellules de tumeurs prostatiques. L'administration prolongée de la triptoréline a inhibé la croissance de la tumeur prostatique chez les modèles animaux.

### 10.2 Pharmacodynamie

La triptoréline avait une capacité d'induction de l'ovulation plus élevée et une action de sécrétion de la LH et de la FSH plus élevée que celle de la LH-RH naturelle dans les modèles animaux.

#### Endométriose

L'injection intramusculaire d'une dose unique de 1,9 mg, 3,75 mg ou 7,5 mg à des femmes présentant une endométriose, un myome utérin ou une métrorragie a entraîné une augmentation transitoire des taux de LH et d'estradiol proportionnelle à la dose administrée. Au jour 14, les concentrations sériques de LH et d'estradiol ont baissé à des niveaux que l'on observe habituellement chez des femmes ménopausées. Du jour 28 jusqu'au jour 42 après l'injection, les taux d'estradiol sont demeurés bas (< 184 pmol/L) dans les groupes ayant reçu la dose intermédiaire et la dose élevée. Après un test de provocation de la LH-RH (100 mg) au jour 28, 7 patientes sur 10 dans le groupe ayant reçu la dose de 1,9 mg, 3 patientes sur 10 dans le groupe ayant reçu la dose de 3,75 mg, et 0 patiente sur 10 dans le groupe ayant reçu la dose de 7,5 mg ont répondu à la stimulation hormonale en affichant une élévation des taux de LH. Au jour 56, les taux d'estradiol sont revenus aux niveaux pré-thérapeutiques dans le groupe de la dose intermédiaire, mais sont demeurés bas dans le groupe de la dose forte (7/8 patientes).

L'administration chronique et continue de triptoréline maintient la suppression des taux d'œstrogènes (Tableau 7).

**Tableau 7 – Taux d'estradiol (pmol/L) après 24 semaines de traitement par la triptoréline de 3,75 mg (N = 66)**

	Semaine 0 Avant le traitement	Semaine 4	Semaine 8	Semaine 12	Semaine 16	Semaine 20	Semaine 24
<b>Moyenne</b>	124	48	48	52	51	52	46
<b>Écart type</b>	77	42	36	37	35	36	25

### **Cancer de la prostate**

Après une seule injection IM de TRELSTAR à 3,75 mg (formule à libération prolongée sur 1 mois) à des sujets volontaires de sexe masculin en santé, les taux sériques de testostérone ont tout d'abord augmenté, pour atteindre le maximum au jour 4, puis ont chuté à des niveaux bas après 4 semaines de traitement. Après cette seule injection, les faibles taux de testostérone ne s'étaient pas maintenus à la 8<sup>e</sup> semaine de traitement. Des taux sériques de testostérone similaires ont été observés chez des patients atteints d'un cancer de la prostate à un stade avancé qui avaient reçu une injection IM.

Après l'injection par voie IM de TRELSTAR à 11,25 mg (formule à libération prolongée sur 3 mois) à des patients atteints d'un cancer de la prostate au stade avancé, les taux sériques de testostérone ont tout d'abord augmenté, pour atteindre le maximum aux alentours du jour 2, puis ont chuté à des niveaux bas après 4 semaines de traitement. La suppression de l'activité de la testostérone, semblable à celle observée après la castration (< 50 ng/dL), s'est maintenue pendant les 3 mois qui ont suivi la première injection et lors de l'administration de doses répétées. L'injection IM de TRELSTAR à 11,25 mg tous les 3 mois permet d'assurer le maintien de l'exposition à la triptoréline sans accumulation cliniquement significative.

Après l'injection par voie IM de TRELSTAR à 22,5 mg (formule à libération prolongée sur 6 mois) à des patients atteints d'un cancer de la prostate au stade avancé, les taux sériques de testostérone ont tout d'abord augmenté, pour atteindre le maximum au jour 3, puis ont chuté à des niveaux bas après 3 ou 4 semaines de traitement. La suppression de l'activité de la testostérone, semblable à celle observée après la castration (< 50 ng/dL), s'est maintenue pendant les 6 mois qui ont suivi la première injection et lors de l'administration de doses répétées. L'injection IM de TRELSTAR à 22,5 mg tous les 6 mois permet d'assurer le maintien de l'exposition à la triptoréline sans accumulation cliniquement significative.

### **Électrocardiographie**

L'hormonothérapie androgénosuppressive peut prolonger l'intervalle QT. Le prolongement de l'intervalle QT est une conséquence physiologique des thérapies hormonales qui induisent une ablation des androgènes chez les hommes atteints du cancer de la prostate. Les informations sur la dose et la durée du traitement par triptoréline et l'ampleur des effets sur l'ECG ne sont pas disponibles.

## **10.3 Pharmacocinétique**

Les résultats des études pharmacocinétiques menées à la fois chez des femmes et des hommes

révèlent qu'après l'administration d'une dose en bolus intraveineux, la triptoréline est distribuée et éliminée selon un modèle à trois compartiments, l'élimination s'effectuant à partir du compartiment central et les demi-vies de distribution étant d'environ 3 minutes, 47 minutes et 5 heures chez les femmes, et de 6 minutes, 45 minutes et 3 heures chez les hommes.

**Tableau 8 - Paramètres pharmacocinétiques de la triptoréline à la suite d'une seule administration intramusculaire de TRELSTAR chez les hommes**

Dose Nombre de sujets	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (h)	ASC (h·ng/mL)
3,75 mg 20 sujets volontaires masculins en santé	28,43 ± 7,31	1,0 (1,0 – 3,0)	223,15 ± 46,96 <sup>a</sup>
11,25 mg 13 patients atteints d'un cancer de la prostate	38,5 ± 10,5	2,0 (2,0 – 4,0)	2268,0 ± 444,63 <sup>b</sup>
22,5 mg 15 patients atteints d'un cancer de la prostate	44,1 ± 20,2	3,0 (2,0 – 12,0)	2674,88 ± 1040,03 <sup>c</sup>

Valeurs présentées sous forme de moyenne ± ÉT ou médiane pour le T<sub>max</sub>

<sup>a</sup> ASC (0-28 j), <sup>b</sup> ASC (0-85 j), <sup>c</sup>ASC (0-169 j)

\* Calculée selon l'ASC moyenne de l'étude divisée par l'ASC moyenne des sujets volontaires en santé après rectification de la dose (ASC = 36,1 h·ng/mL; 500 µg de triptoréline en bolus i.v.).

**Tableau 9 – Paramètres pharmacocinétiques après l'administration intraveineuse de la triptoréline à des femmes présentant une endométriose ou un myome utérin**

Dose (N <sup>bre</sup> de sujets)	C <sub>max</sub> (ng/mL) <sup>1</sup>	T <sub>max</sub> (h) <sup>2</sup>	ASC (h·ng/mL) <sup>1</sup>	t <sub>1/2</sub> <sup>3</sup> (h) <sup>1</sup>	Cl <sub>p</sub> (mL/min) <sup>1</sup>	V <sub>ss</sub> (L) <sup>1</sup>	% d'élimination dans les urines <sup>1</sup>
0,5 mg en bolus i.v. (n = 19)	115,8 ± 59,0	0,03 (0,03- 0,17)	81,9 ± 32,9	5,37 ± 2,29	110 ± 40	32,9 ± 16,8	20 ± 10

<sup>1</sup> Moyenne ± écart type

<sup>2</sup> Médiane (valeurs extrêmes)

<sup>3</sup> Demi-vie d'élimination

## Absorption

La triptoréline n'est pas active lorsqu'elle est administrée par voie orale. Les paramètres pharmacocinétiques suivant l'administration intramusculaire d'injections uniques des formules à libération prolongée de triptoréline à 3,75 mg, à 11,25 mg et à 22,5 mg sont énumérés au [Tableau 8](#). Les concentrations plasmatiques pour la formule à 3,75 mg ont chuté à 0,084 ng/mL à la 4<sup>e</sup> semaine.

## Distribution

Le volume de distribution de la triptoréline après administration intraveineuse de 0,5 mg de triptoréline variait entre 30 et 33 L chez des sujets volontaires de sexe masculin en santé et des femmes présentant une endométriose. Étant donné qu'il n'existe aucune donnée permettant d'indiquer que la triptoréline se lie aux protéines plasmatiques à des concentrations cliniquement

pertinentes, les interactions médicamenteuses mettant en jeu un déplacement du site de liaison sont donc peu probables (voir 9 [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

### **Métabolisme**

Les métabolites de la triptoréline n'ont pas été déterminés chez l'humain. Toutefois, les données pharmacocinétiques chez l'humain semblent indiquer que les fragments C-terminaux produits par dégradation subissent une dégradation complète dans les tissus ou subissent une dégradation supplémentaire rapide dans le plasma, ou alors sont éliminés par les reins.

### **Élimination**

La triptoréline est éliminée à la fois par le foie et les reins. Après l'administration intraveineuse de 0,5 mg de peptide de triptoréline à 6 sujets volontaires de sexe masculin en santé présentant une clairance de la créatinine de 149,9 mL/min, 41,7 % de la dose a été excrétée dans les urines sous forme de peptide intacte avec une clairance totale de la triptoréline de 211,9 mL/min. Ce pourcentage est passé à 62,3 % chez les patients présentant une maladie hépatique avec une clairance de la créatinine plus faible (89,9 mL/min). On a également observé que la clairance de la triptoréline autre que par la voie rénale (patient anurique,  $Cl_{\text{créat}} = 0$ ) était de 76,2 mL/min, ce qui indique que l'élimination de la triptoréline par une voie autre que les reins se fait principalement par le foie (voir [Populations et états pathologiques particuliers](#)).

Après l'injection d'une dose de 0,5 mg en bolus intraveineux à 19 femmes présentant une endométriose ou un myome utérin, la clairance totale était estimée à 110 mL/min. Vingt pour cent de la dose était éliminée dans les urines ([Tableau 9](#)).

### **Populations et états pathologiques particuliers**

- **Personnes âgées:** Les effets de l'âge sur les paramètres pharmacocinétiques de la triptoréline n'ont pas fait l'objet d'étude systématique. Cependant, on a obtenu les données pharmacocinétiques de jeunes hommes volontaires en santé âgés de 20 à 22 ans présentant une clairance de la créatinine élevée (environ 250 mL/min), ce qui indique que la triptoréline était éliminée deux fois plus rapidement chez cette jeune population de patients (voir [Insuffisance hépatique](#) et [Insuffisance rénale](#)) par rapport aux patients qui présentent une insuffisance rénale modérée. Cela est dû au fait que la clairance de la triptoréline est en partie corrélée à la clairance de la créatinine totale, qui diminue avec l'âge.
- **Insuffisance hépatique :** Après une injection intraveineuse de 0,5 mg de peptide de triptoréline, les deux demi-vies de distribution n'ont pas été affectées par l'insuffisance hépatique ([Tableau 10](#)). La clairance chez les patients présentant une insuffisance hépatique était réduite par rapport aux sujets sains et aux sujets présentant une insuffisance rénale. Comparativement aux volontaires sains, la demi-vie était prolongée chez les sujets présentant une insuffisance hépatique.
- **Insuffisance rénale :** Après injection intraveineuse de 0,5 mg de peptide de triptoréline, les deux demi-vies de distribution n'étaient pas affectées par l'insuffisance rénale, mais l'insuffisance rénale a entraîné une réduction de la clairance totale de la triptoréline proportionnelle à la réduction de la clairance de la créatinine, ainsi qu'une augmentation du volume de distribution et, par conséquent, une augmentation de la demi-vie d'élimination ([Tableau 10](#)). Par rapport aux sujets sains, la demi-vie a été prolongée et la clairance a été réduite chez les sujets présentant une insuffisance rénale.

**Tableau 10 - Paramètres pharmacocinétiques (moyenne ± ÉT) chez des sujets volontaires en santé et dans les populations particulières.**

<b>Groupe</b>	<b>C<sub>max</sub> (ng/mL)</b>	<b>ASC<sub>inf</sub> (h·ng/mL)</b>	<b>Cl<sub>p</sub> (mL/min)</b>	<b>Cl<sub>rénale</sub> (mL/min)</b>	<b>T<sub>1/2</sub> (h)</b>	<b>Cl<sub>créat.</sub> (mL/min)</b>
6 sujets volontaires de sexe masculin en santé	48,2 ± 11,8	36,1 ± 5,8	211,9 ± 31,6	90,6 ± 35,3	2,81 ± 1,21	149,9 ± 7,3
6 hommes présentant une insuffisance rénale modérée	45,6 ± 20,5	69,9 ± 24,6	120,0 ± 45,0	23,3 ± 17,6	6,56 ± 1,25	39,7 ± 22,5
6 hommes présentant une insuffisance rénale grave	46,5 ± 14,0	88,0 ± 18,4	88,6 ± 19,7	4,3 ± 2,9	7,65 ± 1,25	8,9 ± 6,0
6 hommes présentant une maladie hépatique	54,1 ± 5,3	131,9 ± 18,1	57,8 ± 8,0	35,9 ± 5,0	7,58 ± 1,17	89,9 ± 15,1

## **11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT**

Conserver entre 15 et 30°C.

Protéger de la lumière. Ne pas congeler.

La portion non utilisée de TRELSTAR à 3,75 mg reconstitué, de TRELSTAR à 11,25 mg et de TRELSTAR à 22,5 mg doit être jetée immédiatement.

Jetez la seringue et le flacon dans un récipient adéquat prévu à cet effet.

Garder hors de la vue et de la portée des enfants.

## **12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

L'utilisation de gants est recommandée.

## PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES

### 13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

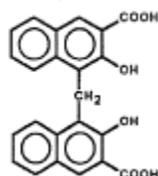
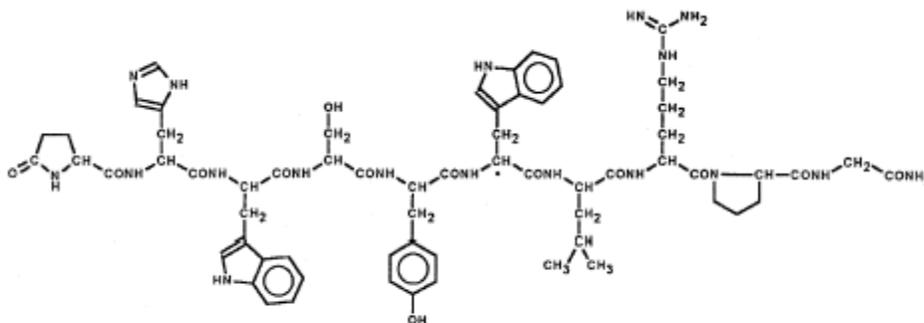
Nom propre : Pamoate de triptoréline

Nom chimique : pamoate (sel) du 5-oxo-L-prolyl- L-histidyl- L-tryptophyl- L-séryl- L-tyrosyl- D-tryptophyl- L-leucyl- L-argynyl- L-prolylglycine-amide

Formule moléculaire et masse moléculaire :  $C_{64}H_{82}N_{18}O_{13} \cdot C_{23}H_{16}O_6$ , 1 699,9

Formule de structure : Formule supérieure (D-Trp<sup>6</sup>) -LHRH  
Formule inférieure Acide pamoïque (acide embonique)

Tous les acides aminés optiquement actifs ont une configuration « L » sauf ceux identifiés par un astérisque (\*), qui ont une configuration « D ».



Propriétés physicochimiques : Poudre jaunâtre, rotation optique spécifique  $[\alpha]_D^{25} = -23,0^\circ \pm 2,5^\circ$ ,  
Soluble dans le diméthylsulfoxyde (660 mg/mL), la pyridine (440 mg/mL)  
et l'eau (60 µg/mL)

## 14 ESSAIS CLINIQUES

### 14.1 Essais cliniques par indication

#### Endométriose

**Tableau 10 – Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques sur l'endométriose**

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
UK DCP 94-097	Étude multicentrique randomisée à simple insu, comparative, avec groupe parallèles	Microsphères d'acétate de triptoréline de 3,75 mg ou leuprolide de 3,75 mg par voie IM  24 semaines de traitement et une période de suivi de 12 mois après la dernière dose	66 triptoréline  70 acétate de leuprolide	32 (21-48 pour la triptoréline; 20-49 pour le leuprolide)	Femme

Une étude clinique randomisée a été menée à simple insu auprès de 136 femmes présentant une endométriose confirmée au plan clinique, comparant la triptoréline (3,75 mg par voie IM à raison de 6 cycles de 4 semaines chaque) au leuprolide (3,75 mg par voie IM à raison de 6 cycles de 4 semaines chaque).

La majorité des patientes dans les deux groupes étaient de race blanche. La longueur du cycle, la durée des saignements à l'inclusion et l'âge de la ménarche étaient similaires dans les deux groupes de traitement. La durée moyenne de l'endométriose était la même dans les deux groupes (1,2 an, plage de 0 à 11 ans). Un pourcentage similaire de patientes dans les deux groupes présentait une maladie minimale, légère ou modérée lors de la laparoscopie effectuée avant le traitement (Tableau 11). De plus, 55 (82 %) patientes du groupe de la triptoréline et 57 (81 %) des patientes du groupe du leuprolide ont terminé la phase de traitement de six mois de l'étude.

**Tableau 11 – Caractéristiques initiales additionnelles pour l'étude UK DCP 94-907**

Caractéristique initiale	Triptoréline (n = 66) 3,75 mg IM 6 cycles de 4 semaines chacun	Leuprolide (n = 70) 3,75 mg IM 6 cycles de 4 semaines chacun
Douleur pelvienne à l'entrée :		
Aucune	0 (0%)	1 (1.4%)
Légère	3 (4.5%)	1 (1.4%)

Caractéristique initiale	Triptoréline (n = 66) 3,75 mg IM 6 cycles de 4 semaines chacun	Leuprolide (n = 70) 3,75 mg IM 6 cycles de 4 semaines chacun
	Inconfortable	11 (16.7%)
Pénible	20 (30.3%)	22 (31.4%)
Horrible	22 (33.3%)	17 (24.3%)
Atroce	10 (15.2%)	11 (15.7%)
Stade de la maladie:		
Minime (r-AFS score 1-5)	31 (47%)	29 (41%)
Légère (r-AFS score 6-15)	19 (29%)	22 (31%)
Modéré (r-AFS score 16-40)	13 (20%)	11 (16%)
Sévère (r-AFS score > 40)	3 (5%)	7 (10%)
Examen pelvien à la visite 0:		
Normale	15 (23%)	16 (23%)
Sensibilité localisée	29 (44%)	34 (49%)
Sensibilité modérée	15 (23%)	17 (24%)
Sensibilité sévère	7 (11%)	2 (3%)

L'objectif principal de l'étude était de démontrer l'équivalence entre la triptoréline et le leuprolide (préparations sur un mois) en termes de réduction de la douleur pelvienne associée à l'endométriose. La réduction de la douleur pelvienne était basée sur les ratios des médecins quant à la sévérité de la douleur pelvienne du début à la fin du traitement (six catégories allant de 0 = absente à 5 = atroce). D'autres analyses de l'efficacité incluaient le dosage sanguin endocrinien (FSH, LH, E<sub>2</sub>), l'évaluation des hémorragies utérines, ainsi que les examens pelviens. Les analyses d'innocuité incluaient la collecte des effets indésirables, les tests hématologiques et biochimiques en laboratoire, et le dosage de la densité minérale osseuse chez un sous-groupe de la population à l'étude (environ 60 patientes).

### Résultats de l'étude

**Tableau 12 – Résultats de l'étude UK DCP 94-097 réalisée auprès de patientes présentant une endométriose**

Symptômes douloureux liés à l'endométriose	Proportion de patientes ne présentant aucun des symptômes douloureux			
	Triptoréline (n = 66) 3,75 mg IM 6 cycles de 4 semaines chaque		Leuprolide (n = 70) 3,75 mg IM 6 cycles de 4 semaines chaque	
	Après 6 mois de traitement	Après 12 mois de suivi	Après 6 mois de traitement	Après 12 mois de suivi
Douleur pelvienne	42 % (23/55) <sup>1</sup>	27 % (9/33)	46 % (27/59)	27 % (9/33)
Dysménorrhée	96 % (53/55)	16 % (5/32)	98 % (58/59)	22 % (7/32)
Dyspareunie	82 % (45/55)	70 % (23/33)	81 % (48/59)	64 % (21/33)

<sup>1</sup> Les chiffres entre parenthèses représentent la proportion de patientes exempts de symptômes de douleur par rapport au nombre total de patientes qui participaient encore à l'étude lors de ces évaluations de suivi.

Parmi les femmes ayant participé à l'étude, 80% d'entre elles ont affiché une atténuation de la douleur pelvienne, 100% une diminution de la dysménorrhée, et 66 % une réduction de la dyspareunie par rapport au début de l'étude, et ce, après 6 mois de traitement par la triptoréline. Après 4 semaines de traitement, on a observé une suppression des concentrations sériques d'estradiol (< 184 pmol/L) qui s'est maintenue tout au long de la période de traitement de 6 mois. Les taux d'estradiol atteints au 6<sup>e</sup> mois (24 semaines) de traitement se situaient entre 17 et 128 pmol/L. À la 12<sup>e</sup> semaine, la plupart des femmes (90%) ont présenté une aménorrhée due aux faibles taux d'œstrogène. Les règles sont réapparues en moyenne 81 jours (valeurs extrêmes : 6 - 116) après l'arrêt du traitement. Les taux d'œstrogène ont retrouvé leurs valeurs initiales au cours des 3 mois suivant la fin du traitement.

Lors des deux points temporels, soit après le sixième mois de traitement et après le douzième mois de suivi, des pourcentages similaires de femmes dans chaque groupe de traitement n'éprouvaient plus de symptômes de douleur associés à l'endométriose. La triptoréline s'est avérée comparable au leuprolide dans le soulagement ou la réduction des symptômes cliniques associés à l'endométriose.

## **Cancer de la prostate**

### **Études cliniques portant sur l'acétate de triptoréline**

TRELSTAR à 3,75 mg (formule à libération prolongée sur 1 mois)

**Table 13 - Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques sur le cancer de la prostate**

<b>N° d'étude</b>	<b>Conception de l'étude</b>	<b>Posologie, voie d'administration et durée</b>	<b>Nombre de sujets (n)</b>	<b>Âge moyen (tranche)</b>	<b>Sexe</b>
914CL14P	Étude multicentrique, contrôlée, comparative, ouverte et parallèle	3,75 mg d'acétate de triptoréline par injection IM pendant 24 mois	76	73,5 (51,5-92,2)	Homme
		Orchiectomie bilatérale	49	73,3 (57,7-88,6)	
914CL7P	Étude multicentrique, randomisée, comparative, ouverte et parallèle	3,75 mg d'acétate de triptoréline par injection IM pendant 24 mois	44	74,7 (52,5-89,5)	Homme
		Orchiectomie bilatérale	16	75,3 (61,0-88,3)	
914CL17E	Étude multicentrique, contrôlée, comparative, ouverte et parallèle	100 µg d'acétate de triptoréline par injection SC du jour 1 au jour 7  3,75 mg d'acétate de triptoréline par injection IM au jour 8 et 28, puis toute les	40	70,5 (51,6-85,3)	Homme

		4 semaines pour un maximum de 18 mois			
		Orchiectomie bilatérale	40	72,5 (55,8-90,0)	

Trois études multicentriques contrôlées à long terme, menées en Europe, portant sur 265 patients (160 ayant reçu l'acétate de triptoréline, 105 ayant subi une orchidectomie) visaient à évaluer l'efficacité et l'innocuité de la préparation d'acétate de triptoréline à 3,75 mg dans le traitement du cancer de la prostate à un stade avancé. Une étude portant sur l'équivalence pharmacodynamique menée auprès de 24 sujets volontaires en santé a démontré que la préparation d'acétate de triptoréline était équivalente à la préparation de pamoate de triptoréline actuellement commercialisée en termes de pharmacodynamie de la concentration sérique de testostérone.

Le critère d'efficacité principal pour ces trois études était la réduction de la concentration sérique de testostérone à un niveau observé après la castration ( $\leq 1,735$  nmol/L) et le soulagement des symptômes cliniques (douleur osseuse et symptômes urinaires). Dans ces études, l'âge moyen dans les groupes de traitement de la triptoréline et de l'orchidectomie était de 73 ans. Le poids moyen des sujets était de 71 kg dans le groupe de la triptoréline et de 70 kg dans le groupe de l'orchidectomie. Parmi les sujets évalués, une proportion similaire de patients dans chaque groupe de traitement présentait un cancer de la prostate au stade C (20 % et 21 %) ou au stade D (80 % et 79 %) dans le groupe de la triptoréline et de l'orchidectomie, respectivement.

#### Études cliniques portant sur le pamoate de triptoréline

TRELSTAR à 3,75 mg (formule à libération prolongée sur 1 mois) et TRELSTAR à 11,25 mg (formule à libération prolongée sur 3 mois)

**Tableau 14 - Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques sur le cancer de la prostate**

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
DEB-96-TRI-01	Étude multicentrique, contrôlée, et randomisée avec groupes parallèles	11,25 mg de microgranules de pamoate de triptoréline par injection IM chaque 84 jours pendant 9 mois  3,75 mg de microgranules de pamoate de triptoréline par injection IM chaque 28 jours pendant 9 mois	11,25 mg de pamoate de triptoréline : 175 patients  3,75 mg de pamoate de triptoréline : 173 patients	70,5 ans (tranche : de 45 à 96 ans)	Homme

Une étude regroupant 348 patients a été menée afin de comparer TRELSTAR à 3,75 mg et TRELSTAR à 11,25 mg chez des sujets qui présentaient un cancer de la prostate à un stade avancé.

L'objectif principal de cette étude était de démontrer que TRELSTAR à 11,25 mg est au moins aussi efficace que TRELSTAR à 3,75 mg en termes de pourcentage de patients qui atteignent un taux de testostérone sérique similaire à celui observé après la castration ( $\leq 1,735$  nmol/L) 29 jours après la première injection intramusculaire et de pourcentage de patients qui maintiennent un taux sérique de testostérone à un niveau de castration du 2<sup>e</sup> mois au 9<sup>e</sup> mois de traitement.

Parmi les 348 patients, 165 étaient de race blanche, 130 étaient de race noire et 51 étaient d'une autre origine ethnique. La taille moyenne des patients était de 172 cm (valeurs extrêmes : de 153 à 195 cm) et le poids moyen était de 72,9 kg (valeurs extrêmes : de 38 à 129 kg). Il n'y avait pas de différence cliniquement significative entre les deux groupes de traitement pour ce qui est de l'âge, de la race, de la taille ou du poids. L'âge moyen d'apparition du cancer de la prostate était de 69,8 ans (valeurs extrêmes : de 44 à 96 ans) et la durée moyenne de la maladie était de 6,9 mois (valeurs extrêmes : de 0 à 155 mois). Tous les patients, sauf un dans le groupe de la population qui participe à l'analyse d'innocuité, présentaient un cancer de la prostate démontré du point de vue histologique. Des 348 patients, 183 présentaient un cancer de la prostate de stade C et 162 présentaient un cancer de la prostate de stade D.

TRELSTAR à 22,5 mg (formule à libération prolongée sur 6 mois)

**Tableau 15 - Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques sur le cancer de la prostate**

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
DEB-TRI6M-301	Étude multicentrique, non comparative, ouverte et à doses répétées	22,5 mg d'embonate de triptoréline par injection IM pendant 48 semaines	120 patients	71 ans (tranche : 51 à 93 ans)	Homme

TRELSTAR à 22,5 mg a été évaluée dans un essai non comparatif réalisé en Afrique du Sud auprès de 120 hommes atteints d'un cancer de la prostate à un stade avancé. Les patients ont reçu TRELSTAR à 22,5 mg tous les 168 jours pour un total de 2 doses au maximum (période maximale de traitement de 337 jours). Les principaux critères d'évaluation étaient à la fois l'atteinte de la castration au jour 29 et le maintien de la castration du jour 57 au jour 337. La population à l'étude était composée à 64 % de patients de race blanche, à 23 % de patients de race noire et à 13 % de patients d'autres groupes ethniques.

**Résultats de l'étude**

**Études cliniques portant sur l'acétate de triptoréline**

TRELSTAR à 3,75 mg (formule à libération prolongée sur 1 mois)

**Tableau 16 – Résultats des études 914CL14, 914CL7P et 914CL17E chez les patients atteints du cancer de la prostate**

Critères d'évaluation principal	Proportion de patients (n=160) pour TRELSTAR à 3,75 mg	Proportion de patients (n=105) pour l'orchectomie bilatérale
Concentration sérique en testostérone au seuil équivalent à une castration ( $\leq$ 1,735 nmol/L) au mois 1	73 % (94/128)	74 % (63/85)
Concentration sérique en testostérone au seuil équivalent à une castration ( $\leq$ 1,735 nmol/L) au mois 24	75 % (24/32)	80 % (12/15)

Les résultats efficaces de ces études ont révélé que l'administration IM de la triptoréline (3,75 mg) tous les mois réduisait les taux sériques de testostérone chez les patients atteints d'un cancer de la prostate à un stade avancé à des niveaux similaires à ceux observés après une orchidectomie chirurgicale. L'efficacité de cette réduction du taux de testostérone a été confirmée par un soulagement des symptômes cliniques qui était comparable dans les groupes de la triptoréline et de l'orchidectomie.

#### Études cliniques portant sur le pamoate de triptoréline

TRELSTAR à 3,75 mg (formule à libération prolongée sur 1 mois) et TRELSTAR à 11,25 mg (formule à libération prolongée sur 3 mois)

**Tableau 17 – Résultats de l'étude DEB-96-TRI-01 chez les patients atteint du cancer de la prostate**

Critères d'évaluation principal	Proportion de patients (n=166) pour TRELSTAR à 11,25 mg	Proportion de patients (n=159) pour TRELSTAR à 3,75 mg
Castration chimique ( $\leq$ 1,735 nmol/L) 28 jours après la première injection	97,6 % (162/166)	92,5 % (147/159)

Les résultats d'efficacité ont révélé que TRELSTAR à 11,25 mg est au moins aussi efficace que TRELSTAR 3,75 mg pour atteindre la castration au jour 29.

TRELSTAR à 22,5 mg (formule à libération prolongée sur 6 mois)

**Tableau 18 – Résultats de l'étude DEB-TRI6M-301 chez les patients atteint du cancer de la prostate**

Critères d'évaluation principal	Proportion de patients (n=120) pour TRELSTAR à 22,5 mg
Castration chimique ( $\leq$ 1,735 nmol/L) au jour 29	97,5 % (117/120)
Maintien de la castration chimique ( $\leq$ 1,735 nmol/L) du jour 57 au jour 337	93,0 % (107/115)

## 15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

**Toxicologie générale :** Dans les études de toxicité aiguë, aucun symptôme clinique n'a été observé chez des souris ou des rats qui avaient reçu des doses uniques allant jusqu'à 10 mg/kg de triptoréline.

Dans les études de toxicité chronique et subchronique portant sur l'administration de la triptoréline, des microsphères d'acétate de triptoréline et des microgranules de pamoate de triptoréline à des rats, des chiens beagle et des singes, les seuls effets observés étaient liés à l'action physiologique du médicament. On a observé une suppression des taux sériques de testostérone (chez les mâles), des taux d'estradiol et de progestérone (chez les femelles), et de LH chez des animaux (rats, chiens, singes), qui avaient reçu 2 µg/kg/jour et des doses quotidiennes plus fortes de triptoréline sous forme d'injection, ou à qui on avait administré, par injection intramusculaire à raison d'une fois par mois, l'équivalent d'une dose quotidienne moyenne d'une formulation à libération prolongée (microsphères d'acétate de triptoréline ou microgranules de pamoate de triptoréline). Aux mêmes niveaux de dose, on a constaté un arrêt de la spermatogenèse et une atrophie des testicules et des organes sexuels secondaires chez les animaux mâles (rats, chiens, singes) ainsi qu'une inhibition de l'œstrus et une atrophie des ovaires et des organes sexuels secondaires chez les femelles (rats, chiens, singes). Tant chez les mâles que chez les femelles, la triptoréline a entraîné une diminution du poids des organes reproducteurs. Des rats mâles qui avaient reçu des injections de microsphères d'acétate de triptoréline à raison d'une fois par mois, ou une injection quotidienne de peptide de triptoréline pendant 6 mois, ont présenté des altérations du lobe antérieur de l'hypophyse (hyperplasie focale et micro-adénome bénin); on observe souvent ce type d'altérations chez les rats, et ce, en réponse à un environnement hormonal défavorable. On n'a observé aucun changement au niveau de l'hypophyse chez des chiens ou des singes qui avaient reçu le médicament pendant 6 mois.

À l'arrêt du médicament, les variations des taux sériques d'hormones et du poids des organes reproducteurs ainsi que l'atrophie des gonades et des organes sexuels secondaires observée au microscope étaient réversibles. L'hypertrophie de l'hypophyse et le micro-adénome bénin étaient irréversibles.

**Cancérogénicité :** Les études de cancérogénicité de triptoréline ont été réalisées chez les souris et les rats. Aucun effet oncogène n'a été noté chez des souris à qui on avait administré des microgranules de pamoate de triptoréline à des doses allant de 120 à 6 000 µg/kg, tous les 28 jours, pendant 18 mois. On a observé un effet oncogène sur l'hypophyse (partie distale de l'adénome) ayant entraîné la mort prématurée de rats qui avaient reçu la formulation retard du pamoate de triptoréline à des doses allant de 120 à 3 000 µg/kg, tous les 28 jours, pendant 23 mois. On a considéré que les altérations du lobe antérieur de l'hypophyse (hyperplasie focale et micro-adénome) étaient liées à l'action pharmacologique intrinsèque du produit. Au cours d'une étude de toxicité chronique chez des rats mâles, des modifications similaires du lobe antérieur de l'hypophyse ont été constatées chez des rats mâles à qui on avait administré de la triptoréline pendant 6 mois.

**Génotoxicité:** Le pouvoir mutagène de la triptoréline a été évalué au cours d'essais *in vitro* et *in vivo*. Le triptoréline n'a montré aucune activité mutagène ou clastogène sur les souches de Salmonella, les cellules ovariennes de hamster chinois et les cellules de lymphome de souris, dans des conditions d'activation métabolique ou non. Dans le test du micronoyau *in vivo* chez la souris, les animaux traités

par la triptoréline n'ont affiché aucune augmentation significative de la fréquence du nombre de micronoyaux par rapport aux témoins négatifs, tandis que la cyclophosphamide, un agent clastogène connu, a entraîné une augmentation importante et statistiquement significative du nombre de micronoyaux.

**Toxicologie pour la reproduction et le développement :** Des études de toxicité en phase de développement avec triptoréline ont été réalisées chez les souris et les rats. On n'a observé aucune toxicité chez la mère ou le fœtus, ni d'effets embryotoxiques ou tératogènes après avoir administré à des souris femelles gravides des injections sous-cutanées quotidiennes de 2 à 200 µg/kg de triptoréline du jour 6 au jour 15 de la gestation. On n'a observé aucune toxicité chez la mère ou le fœtus, ni d'effets embryotoxiques ou tératogènes après avoir administré à des rats femelles gravides des injections sous-cutanées quotidiennes de 10 µg/kg de triptoréline du jour 6 au jour 15 de la gestation. Toutefois, la toxicité chez la mère, étayée par un faible gain de poids durant la période de traitement, et l'effet embryotoxique, démontré par une augmentation de la résorption utérine, ont été observés lorsque les rats femelles gravides ont reçu des injections sous-cutanées quotidiennes de 100 µg/kg de triptoréline du jour 6 au jour 15 de la gestation.

*Altération de la fertilité :* Après environ 6 mois de traitement par la triptoréline, on a observé une atrophie des organes génitaux, compatible avec une altération de la fertilité, chez les rats et les singes recevant des doses allant de 2 à 2 100 µg/kg. Ces changements étaient une conséquence de l'inhibition de la fonction gonadique causée par l'action pharmacologique du médicament. Ces effets ont, en grande partie, régressé lors d'une période de rétablissement de 2 ou 4 mois. Des modifications testiculaires, après l'administration prolongée de la triptoréline à des patients atteints d'un cancer de la prostate, ont également été signalés.

## RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT POUR L'ENDOMÉTRIOSE

### LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr **TRELSTAR**<sup>MD</sup>

#### **Triptoréline pour suspension injectable**

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **TRELSTAR** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **TRELSTAR**.

#### **Mises en garde et précautions importantes**

TRELSTAR doit être prescrit par un professionnel de la santé qualifié ayant de l'expérience avec son utilisation pour le traitement de l'endométriose. TRELSTAR doit être administré par un professionnel de la santé.

TRELSTAR peut causer les effets secondaires graves suivants :

- **Modification de la densité minérale osseuse** : ostéoporose (os minces et fragiles) et fractures osseuses
- **Apoplexie hypophysaire** : saignement dans l'hypophyse ou manque de flux sanguin dans l'hypophyse

Consultez le tableau **Effets secondaires graves et mesures à prendre** ci-dessous pour plus de renseignements sur ces effets secondaires graves et d'autres effets secondaires graves.

#### **Pourquoi TRELSTAR est-il utilisé?**

TRELSTAR est utilisé chez les femmes adultes pour traiter la douleur associée à l'endométriose. L'endométriose est une condition où la muqueuse de l'utérus se développe à l'extérieur de l'utérus.

#### **Comment TRELSTAR agit-il?**

TRELSTAR fait partie de la classe de médicaments appelés agonistes de l'hormone de libération de la lutéinostimuline (LH-RH). Il agit en réduisant le taux d'œstrogène dans votre organisme. Ceci peut aider à atténuer la douleur et les autres symptômes associés à l'endométriose.

#### **Quels sont les ingrédients dans TRELSTAR?**

Ingrédients médicinaux : Le pamoate de triptoréline.

Ingrédients non médicinaux : Carboxyméthylcellulose sodique, mannitol, poly-*d,l*-lactide-co-glycolide et polysorbate 80.

#### **TRELSTAR est disponible sous les formes posologiques suivantes :**

Poudre pour suspension injectable : 3,75 mg (formule à libération prolongée sur 1 mois).

**Ne prenez pas TRELSTAR si vous :**

- êtes allergique (hypersensible) à la triptoréline, ou à tout autre médicament appartenant à la classe des agonistes de la LH-RH ou des agonistes de l'hormone à libération des gonadotrophines (GnRH), des analogues des agonistes de la LH-RH ou des analogues des agonistes de la GnRH, ou à n'importe quel ingrédient de TRELSTAR (voir **Quels sont les ingrédients dans TRELSTAR?**).
- êtes une femme enceinte ou une femme susceptible d'être enceinte. Si vous le prenez pendant la grossesse, TRELSTAR peut nuire aux enfants à naître. Si vous devenez enceinte pendant que vous prenez TRELSTAR, parlez à votre professionnel de la santé immédiatement.
- êtes une femme qui allaite ou qui a l'intention d'allaiter. Il n'est pas connu si TRELSTAR passe dans le lait maternel.
- présentez des saignements vaginaux anormaux n'ayant pas fait l'objet d'une évaluation médicale par votre professionnel de la santé.

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre TRELSTAR, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si vous :**

- avez un problème du foie et/ou des reins.
- avez des antécédents de dépression. Les patients traités avec TRELSTAR présentent un risque accru de dépression.
- avez des facteurs de risque de crises d'épilepsie, notamment si vous :
  - avez souffert d'épilepsie
  - avez eu des tumeurs intracrâniennes (tumeurs à l'intérieur du crâne)
  - prenez un ou plusieurs médicaments qui ont été associés à des convulsions ou à des crises épileptiques, tels que le bupropion et tout inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS). Ces médicaments sont généralement utilisés pour traiter la dépression.

**Autres mises en garde à connaître :**

- **Saignement vaginale :** puisque vos règles (menstruations) devraient normalement cesser pendant que vous êtes sous traitement TRELSTAR, vous devriez en parler à votre professionnel de la santé si les saignements réguliers se poursuivent.
- **Grossesse et contraception :**
  - Évitez de tomber enceinte pendant que vous êtes traitée avec TRELSTAR. Il peut nuire à votre bébé à naître.
  - Vous ne devriez pas être enceinte au début du traitement par TRELSTAR. Votre professionnel de la santé devrait faire un test de grossesse pour s'assurer que vous n'êtes pas enceinte avant de commencer TRELSTAR.
  - Vous devez utiliser une méthode non hormonale de contraception pendant le traitement par TRELSTAR. Parlez à votre professionnel de la santé de l'option qui vous convient le mieux.
  - Informez immédiatement votre professionnel de la santé si vous devenez enceinte ou si vous pensez être enceinte pendant le traitement par TRELSTAR.
- **Changements de densité minérale osseuse :** Le traitement avec TRELSTAR peut augmenter votre risque d'ostéoporose (os minces et fragiles) et de fractures osseuses. Vous devriez discuter avec votre professionnel de la santé de la possibilité de suivre une thérapie avec œstrogènes et

progestatifs pendant le traitement avec TRELSTAR. Informez votre professionnel de la santé de tous les facteurs de risque que vous avez, y compris si vous :

- ou un membre de la famille a des antécédents familiaux d'ostéoporose ou de faible densité minérale osseuse (DMO)
- utilisez chroniquement :
  - alcool ou tabac
  - anticonvulsivants; médicaments utilisés pour contrôler les crises
  - corticostéroïdes; médicaments utilisés pour réduire l'inflammation et traiter des affections comme les allergies, les problèmes de peau, l'arthrite et l'asthme
- **Conduite et utilisation de machines :** TRELSTAR peut causer de la fatigue et des étourdissements. Avant de faire des tâches qui nécessitent une attention particulière, attendez de savoir comment vous réagissez à TRELSTAR.

**Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les médicaments alternatifs.**

**Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec TRELSTAR :**

- les médicaments utilisés pour traiter les taux sanguins élevés de prolactine.

**Comment prendre TRELSTAR :**

- TRELSTAR est injecté dans votre muscle par votre professionnel de la santé.

**Dose habituelle :**

Une injection (3,75 mg) une fois par mois.

**Surdosage :**

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de TRELSTAR, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

**Dose oubliée :**

Si vous manquez une injection de TRELSTAR, appelez votre médecin dans les plus brefs délais pour reporter.

**Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à TRELSTAR?**

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez TRELSTAR. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires peuvent inclure :

- nausées, vomissements
- douleurs à l'estomac
- constipation
- diarrhée
- bouffées de chaleur, transpiration
- maux de tête

- étourdissements
- changements émotionnels (dépression, irritabilité)
- troubles du sommeil (insomnie)
- fatigue
- acné
- pellicules
- éruption cutanée
- réduction de la taille des seins
- sécheresse vaginale
- pertes vaginales jaunes/pâles
- faible libido
- arrêt des règles (menstruations)
- maux de dos, douleurs articulaires, douleurs musculaires
- crampes aux jambes

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
<b>TRÈS COURANT</b>			
<b>Changement de la densité minérale osseuse</b> (os minces et fragiles) : fractures, douleurs osseuses ou articulaires, douleurs dorsales qui s'aggravent en position debout ou en marchant		✓	
<b>Dépression</b> : humeur triste, absence d'intérêt pour les activités habituelles, changement des habitudes de sommeil et de l'appétit.		✓	
<b>Infection urinaire</b> (infection du système urinaire, notamment des reins, des uretères, de la vessie et de l'urètre) : douleur en urinant, besoin urgent d'uriner, augmentation de la fréquence des mictions, sang dans l'urine, fièvre, frissons		✓	
<b>RARE</b>			
<b>Réaction au point d'injection</b> : douleur, gonflement, rougeur, démangeaisons, brûlure, durcissement ou ecchymoses lorsque TRELSTAR est injecté		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
<b>Œdème</b> : Enflure des jambes ou des chevilles	✓		
<b>Hémorragie vaginale</b> : saignements sévères du vagin			✓
<b>Réaction allergique</b> : éruption cutanée, urticaire, gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer			✓
<b>Apoplexie hypophysaire</b> : mal de tête soudain, vomissements, troubles visuels (perte de vision ou vision double), paralysie ou faiblesse des muscles oculaires, altération de l'état mental, basse pression sanguine sévère (étourdissements, faiblesse et évanouissements)			✓
<b>Convulsions</b> (crises épileptiques) : Tremblements incontrôlables avec ou sans perte de conscience.			✓
<b>INCONNUE</b>			
<b>Hypertension intracrânienne idiopathique</b> (pseudotumeur cérébrale ou pression élevée dans le cerveau) : maux de tête sévères ou récurrents, vision floue, vision double, perte de vision, douleur derrière l'œil ou douleur lors du mouvement des yeux, vertiges, nausées et bourdonnements d'oreilles.			✓

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

### **Déclaration des effets secondaires**

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

### **Entreposage :**

- Conserver entre 15 et 30 °C. Ne pas congeler.
- Protéger de la lumière.
- Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

### **Pour en savoir davantage au sujet de TRELSTAR :**

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant (<https://www.knighttx.com/>), par courriel au [medinfo@knighttx.com](mailto:medinfo@knighttx.com), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-844-483-5636.

Le présent dépliant a été rédigé par Thérapeutique Knight inc.

Dernière révision 27 mars, 2024.

## RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT POUR LE CANCER DE LA PROSTATE

### LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr-TRELSTAR<sup>MD</sup>

#### Triptoréline pour suspension injectable

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **TRELSTAR** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **TRELSTAR**.

#### Mises en garde et précautions importantes

TRELSTAR doit être prescrit par un professionnel de la santé qualifié, expérimenté dans l'utilisation de l'hormonothérapie dans le cancer de la prostate. TRELSTAR doit être administré par un professionnel de la santé.

TRELSTAR peut causer les effets secondaires graves suivants:

- **Élévation passagère de la testostérone:** une aggravation des symptômes du cancer de la prostate en début de traitement
- **Modification de la densité minérale osseuse :** ostéoporose (os minces et fragiles) et fractures osseuses
- **Apoplexie hypophysaire :** saignement dans l'hypophyse ou manque de flux sanguin dans l'hypophyse

Consultez le tableau **Effets secondaires graves et mesures à prendre** ci-dessous pour plus de renseignements sur ces effets secondaires graves et d'autres effets secondaires graves.

#### Pourquoi TRELSTAR est-il utilisé?

TRELSTAR est utilisé chez les hommes adultes dans le cadre du traitement du cancer de la prostate hormono-dépendant à un stade avancé.

#### Comment TRELSTAR agit-il?

TRELSTAR fait partie de la classe de médicaments appelés agonistes de l'hormone de libération de l'hormone lutéinisante (LHRH). Il agit en réduisant le taux d'hormones sexuelles, telles que la testostérone, dans votre organisme. Ceci peut aider à atténuer les douleurs osseuses, les problèmes urinaires et les autres symptômes du cancer de la prostate.

#### Quels sont les ingrédients dans TRELSTAR?

Ingrédients médicinaux : Le pamoate de triptoréline.

Ingrédients non médicinaux : Carboxyméthylcellulose sodique, mannitol, poly-*d,l*-lactide-co-glycolide et polysorbate 80.

**TRELSTAR est disponible sous les formes posologiques suivantes :**

Poudre pour suspension injectable : 3,75 mg (formule à libération prolongée sur 1 mois), 11,25 mg (formule à libération prolongée sur 3 mois), 22,5 mg (formule à libération prolongée sur 6 mois).

**Ne prenez pas TRELSTAR si vous :**

- êtes allergique (hypersensible) à la triptoréline, ou à tout autre médicament appartenant à la classe des agonistes de la LHRH ou des agonistes de l'hormone à libération de la gonadotrophine (GnRH), des analogues des agonistes de l'hormone de libération de la LH-RH ou des analogues des agonistes de la GnRH, ou à n'importe quel ingrédient de TRELSTAR (voir **Quels sont les ingrédients dans TRELSTAR?**)
- êtes une femme enceinte ou une femme susceptible d'être enceinte. Si vous le prenez pendant la grossesse, TRELSTAR peut nuire aux enfants à naître. Si vous devenez enceinte pendant que vous prenez TRELSTAR, parlez à votre professionnel de la santé immédiatement.
- êtes une femme qui allaite ou qui a l'intention d'allaiter. Il n'est pas connu si TRELSTAR passe dans le lait maternel.

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre TRELSTAR, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si vous :**

- souffrez ou avez souffert d'un problème du foie ou des reins.
- avez des antécédents de coronaropathies ou de problème cardiaques, ou une affection cardiaque génétique appelée « syndrome du QT long ».
- avez un taux de sucre sanguin élevé (diabète). Il se peut que vous deviez mesurer votre taux de sucre dans le sang plus souvent pendant votre traitement par TRELSTAR.
- avez des faibles niveaux de globules rouges (anémie).
- avez des antécédents de dépression. Les patients traités par TRELSTAR ont un risque accru de dépression.
- avez des facteurs de risque de crises d'épilepsie, notamment si vous
  - avez souffert d'épilepsie
  - avez eu des tumeurs intracrâniennes (tumeurs à l'intérieur du crâne)
  - prenez un ou plusieurs médicaments qui ont été associés à des convulsions ou à des crises épileptiques, tels que le bupropion et tout inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS). Ces médicaments sont généralement utilisés pour traiter la dépression.

**Autres mises en garde à connaître :**

- **TRELSTAR peut causer :**

**Élévation passagère de la testostérone** (aggravation des symptômes du cancer de la prostate):

- TRELSTAR peut causer une augmentation des taux sanguins de testostérone pendant les premières semaines après l'administration du traitement. Les symptômes liés à votre cancer de la prostate pourraient par conséquent s'aggraver temporairement.
- Cette hausse des taux sanguins de testostérone et les symptômes qui l'accompagnent devraient s'estomper avec le temps après la première injection de TRELSTAR.
- **Parlez à votre professionnel de la santé immédiatement si vous éprouvez une douleur intense ou qui s'aggrave, un engourdissement ou une faiblesse au niveau des membres, ou une difficulté persistante à uriner.**

### **Changements de densité minérale osseuse :**

- Le traitement avec TRELSTAR peut augmenter votre risque d'ostéoporose (os fragiles et minces) et de fractures osseuses. Informez votre professionnel de la santé de tous les facteurs de risque que vous avez, y compris si vous :
  - ou un membre de la famille a des antécédents familiaux d'ostéoporose ou de faible densité minérale osseuse (DMO)
  - utilisez chroniquement :
    - alcool ou tabac
    - anticonvulsivants; médicaments utilisés pour contrôler les crises
    - corticostéroïdes; médicaments utilisés pour réduire l'inflammation et traiter des affections comme les allergies, les problèmes de peau, l'arthrite et l'asthme
- **Tests sanguins et surveillance**
  - Vous aurez besoin de tests sanguins avant de commencer TRELSTAR et pendant le traitement. Ceux-ci aideront votre professionnel de la santé à voir comment TRELSTAR affecte votre sang, votre taux de sucre sanguin, vos hormones et d'autres régions de votre corps (comme votre cœur, votre foie et vos reins).
  - Vous pouvez également faire des tests de pression artérielle, des ECG, des échographies, des tomodensitogrammes et d'autres examens pendant votre traitement.
- **Conduite et utilisation de machines :** TRELSTAR peut causer de la fatigue et des étourdissements. Avant de faire des tâches qui nécessitent une attention particulière, attendez de savoir comment vous réagissez à TRELSTAR.

**Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits les médicaments alternatifs.**

**Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec TRELSTAR :**

- les médicaments antipsychotiques utilisés pour traiter les problèmes de santé mentale tels que : rispéridone, chlorpromazine
- médicaments qui affectent votre rythme cardiaque tels que : quinidine, disopyramide, amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide, dronedarone, flecainide, propafenone
- antibiotiques, utilisés pour traiter les infections bactériennes, telles que : érythromycine, clarithromycine, azithromycine, moxifloxacine
- les médicaments utilisés pour traiter le paludisme tels que : la quinine
- médicaments utilisés pour traiter les infections fongiques
- les médicaments utilisés pour traiter les taux sanguins élevés de prolactine
- ondansétron, utilisé pour prévenir les nausées et les vomissements
- salbutamol, utilisé pour traiter les problèmes respiratoires comme l'asthme et la MPOC

**Comment prendre TRELSTAR :**

- TRELSTAR est injecté dans votre muscle par votre professionnel de la santé.

**Dose habituelle :**

3,75 mg : une injection, une fois par mois

11,25 mg : une injection, une fois tous les 3 mois

22,5 mg : une injection, une fois tous les 6 mois

**Surdosage :**

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de TRELSTAR, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

**Dose oubliée :**

Si vous manquez une injection de TRELSTAR, appelez votre médecin dans les plus brefs délais pour la planifier.

**Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à TRELSTAR?**

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez TRELSTAR. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires peuvent inclure :

- nausées, vomissements
- douleur ou inconfort à l'estomac, indigestion
- constipation
- diarrhée
- perte d'appétit
- gain de poids
- bouffées de chaleur, transpiration
- maux de tête
- étourdissements
- nervosité
- troubles du sommeil (insomnie)
- fatigue
- toux, inflammation de la gorge
- éruptions cutanées, démangeaisons
- seins agrandis
- réduction de la taille des organes génitaux
- faible libido
- incapacité de développer et de maintenir une érection, et incapacité ou difficulté à éjaculer (dysfonction érectile)
- inflammation des testicules
- douleurs oculaires, infection oculaire
- douleurs au dos, aux seins ou aux jambes
- douleurs articulaires, douleur osseuses
- douleurs musculaires, faiblesse ou raideur
- crampes aux jambes
- engourdissement ou picotement

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
<b>COURANT</b>			
<b>Changement de la densité minérale osseuse</b> (os minces et fragiles) : fractures, douleurs osseuses ou articulaires, douleurs dorsales qui s'aggravent en position debout ou en marchant		✓	
<b>Élévation passagère de la testostérone</b> (aggravation des symptômes du cancer de la prostate): douleur sévère ou accrue, léthargie ou faiblesse dans les jambes, difficulté persistante à uriner		✓	
<b>Œdème</b> : Enflure des jambes ou des chevilles	✓		
<b>Infection urinaire</b> (infection du système urinaire, notamment des reins, des uretères, de la vessie et de l'urètre) : douleur en urinant, besoin urgent d'uriner, augmentation de la fréquence des mictions, sang dans l'urine, fièvre, frissons		✓	
<b>Problèmes urinaires</b> : miction difficile ou douloureuse, incapacité à uriner, sang dans l'urine			✓
<b>Dépression</b> : humeur triste, manque d'intérêt pour les activités habituelles, changement dans le sommeil et l'appétit		✓	
<b>Augmentation de taux de sucre sanguin</b> : mictions fréquentes, soif, faim	✓		
<b>Problèmes cardiaques</b> : rythme cardiaque irrégulier, rythme cardiaque rapide, palpitations		✓	
<b>Anémie</b> (diminution du nombre de globules rouges) : fatigue, perte d'énergie, faiblesse, essoufflement		✓	
<b>RARE</b>			

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
<b>Réaction au point d'injection :</b> douleur, gonflement, rougeur, démangeaisons, brûlure, durcissement ou ecchymoses lorsque TRELSTAR est injecté		✓	
<b>Réaction allergique :</b> éruption cutanée, urticaire, gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer			✓
<b>Évanouissement</b>		✓	
<b>Apoplexie hypophysaire :</b> mal de tête soudain, vomissements, troubles visuels (perte de vision ou vision double), paralysie ou faiblesse des muscles oculaires, altération de l'état mental, basse pression sanguine sévère (étourdissements, faiblesse, évanouissements)			✓
<b>Convulsions</b> (crises épileptiques) : tremblements incontrôlables avec ou sans perte de conscience			✓
<b>INCONNUE</b>			
<b>Stéatose hépatique non-alcoolique :</b> douleur dans la partie supérieure de l'estomac, sensation de fatigue, sensation de faiblesse.		✓	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

### **Déclaration des effets secondaires**

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

### **Entreposage :**

- Conserver entre 15 et 30°C. Ne pas congeler.
- Protéger de la lumière
- Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

### **Pour en savoir davantage au sujet de TRELSTAR :**

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant (<https://www.knighttx.com/>), par courriel au [medinfo@knighttx.com](mailto:medinfo@knighttx.com), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-844-483-5636.

Le présent dépliant a été rédigé par Thérapeutique Knight inc.

Dernière révision 27 mars, 2024.