

# MONOGRAPHIE

Pr LUPRON DEPOT®

Acétate de leuprolide pour suspension à effet prolongé  
Seringues à double compartiment préremplies contenant des microsphères lyophilisées stériles  
3,75 mg/seringue (libération prolongée [SR] sur 1 mois) et  
11,25 mg/seringue (libération prolongée [SR] sur 3 mois)

Analogue de l'hormone de libération de la gonadotrophine

Laboratoires Abbott, Limitée  
8401, route Transcanadienne  
Saint-Laurent (Québec) Canada H4S 1Z1

Date de préparation :  
le 11 mars 1999

Date de la dernière révision :  
le 20 mai 2011

Date de révision :  
le 4 octobre 2011

N° de contrôle : 148223

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE .....	3
CONTRE-INDICATIONS.....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	5
EFFETS SECONDAIRES .....	12
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	18
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....	19
SURDOSAGE.....	22
ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	22
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	26
INSTRUCTIONS DE MANIPULATION PARTICULIÈRES.....	26
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	27
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES .....</b>	<b>28</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	28
ÉTUDES CLINIQUES .....	29
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	43
TOXICOLOGIE.....	46
RÉFÉRENCES.....	52
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DE LA PATIENTE .....</b>	<b>60</b>
<sup>PR</sup> LUPRON DEPOT® .....	60

## Pr LUPRON DEPOT®

Acétate de leuprolide pour suspension à effet prolongé

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

#### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants
intramusculaire	seringue à double compartiment préremplie contenant des microsphères lyophilisées stériles  3,75 mg (libération prolongée [SR] sur 1 mois)	carboxyméthylcellulose sodique, copolymère des acides DL-lactique et glycolique, D-mannitol, gélatine, acide acétique glacial et polysorbate 80
	seringue à double compartiment préremplie contenant des microsphères lyophilisées stériles  11,25 mg (libération prolongée [SR] sur 3 mois)	carboxyméthylcellulose sodique, D-mannitol, acide acétique glacial, acide polylactique et polysorbate 80  <i>La liste complète des ingrédients figure à la rubrique FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.</i>

#### INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

LUPRON DEPOT (acétate de leuprolide pour suspension à effet prolongé) à 3,75 mg (SR sur 1 mois) et LUPRON DEPOT à 11,25 mg (SR sur 3 mois) sont indiqués pour :

- le traitement de l'endométriose, y compris le soulagement de la douleur et la réduction des lésions d'endométriose, pendant une période de six mois.

L'administration concomitante de LUPRON DEPOT et d'acétate de noréthindrone à 5 mg 1 f.p.j. est indiquée pour le traitement initial de l'endométriose et pour la prise en charge de la récurrence des symptômes.

LUPRON DEPOT peut constituer le seul traitement, lorsqu'il s'agit de soulager les symptômes de la femme dont la ménopause approche et qui ne souhaite pas d'intervention chirurgicale, ou encore il peut constituer un traitement d'appoint à la chirurgie.

Jusqu'à maintenant, l'administration de LUPRON DEPOT dans le traitement de l'endométriose a été limitée aux femmes de 18 ans ou plus.

LUPRON DEPOT doit être administré sous la surveillance d'un médecin.

**Gériatrie (personnes > 65 ans) :**

LUPRON DEPOT à 3,75 mg (SR sur 1 mois) et LUPRON DEPOT à 11,25 mg (SR sur 3 mois) ne sont pas indiqués chez les femmes de plus de 65 ans.

**Pédiatrie (personnes < 18 ans) :**

LUPRON DEPOT à 11,25 mg (SR sur 3 mois) n'est pas indiqué chez l'enfant. L'emploi de LUPRON DEPOT chez les enfants est abordé dans la monographie de LUPRON DEPOT à 3,75 mg et à 7,5 mg relative à la puberté précoce d'origine centrale.

## **CONTRE-INDICATIONS**

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

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

- LUPRON DEPOT est également contre-indiqué chez les patientes qui présentent un saignement vaginal anormal d'étiologie inconnue.
- On ignore si l'acétate de leuprolide passe dans le lait maternel; LUPRON DEPOT est donc contre-indiqué chez les patientes qui allaitent.

- Consulter la monographie de Norlutate<sup>®</sup> pour connaître les contre-indications particulières à l'acétate de noréthindrone.

## **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

### **Généralités**

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

On a signalé, en début de traitement, des cas isolés d'aggravation temporaire des signes et symptômes. Ce phénomène est dû parfois, mais pas toujours, à la stimulation de l'hypophyse et à l'augmentation initiale du taux des hormones gonadiques circulantes.

En effet, durant la première phase du traitement, le taux de stéroïdes sexuels s'élève temporairement au-dessus des valeurs de départ, à cause des effets physiologiques du médicament. C'est pourquoi on peut observer une accentuation des signes cliniques et des symptômes dans les premiers jours, mais cet effet disparaît quand on poursuit le traitement aux doses appropriées.

Il arrive parfois que l'aggravation de l'état clinique de la patiente exige qu'on abandonne le traitement et (ou) qu'on procède à une intervention chirurgicale.

Avant d'entreprendre le traitement par LUPRON DEPOT (acétate de leuprolide pour suspension à effet prolongé), il faut s'assurer que la patiente n'est pas enceinte (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Femmes enceintes**).

Le médecin traitant doit évaluer de façon régulière ses patientes qui prennent du leuprolide.

Consulter la monographie de Norlutate<sup>®</sup> pour connaître les MISES EN GARDE et les PRÉCAUTIONS relatives à l'emploi de l'acétate de noréthindrone.

### **Carcinogénèse et mutagenèse**

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

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

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

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

### **Dépendance/tolérance**

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

### **Système endocrinien/métabolisme**

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

Comme on peut s'attendre à une perte osseuse pendant la ménopause naturelle, on peut aussi s'attendre à une telle perte lorsqu'on induit médicalement une hypo-œstrogénie au moyen de l'utilisation prolongée de LUPRON DEPOT. Lorsque LUPRON DEPOT est utilisé sur une période ne dépassant pas six mois, cette perte osseuse ne devrait pas être importante.

Des études cliniques montrent que l'administration concomitante d'une hormonothérapie de remplacement (hormonothérapie adjuvante) composée d'acétate de noréthindrone à 5 mg 1 f.p.j. et d'un supplément de calcium est efficace pour atténuer la diminution de la densité minérale osseuse qui survient avec l'emploi de LUPRON DEPOT (voir **ÉTUDES CLINIQUES**, Résultats des études, LUPRON DEPOT à 3,75 mg, Innocuité, Densité minérale osseuse dans les études III et IV).

Si les symptômes de l'endométriose réapparaissent après le traitement par LUPRON DEPOT et que l'on envisage de le répéter, il est recommandé d'évaluer la densité minérale osseuse avant d'entreprendre un autre traitement pour s'assurer que les valeurs sont comprises dans les limites normales. On peut envisager de répéter le traitement par LUPRON DEPOT en association avec de l'acétate de noréthindrone à 5 mg 1 f.p.j. sur une période de six mois. Il n'est pas recommandé de répéter le traitement par LUPRON DEPOT en monothérapie.

Chez les patientes présentant d'importants facteurs de risque de diminution du contenu minéral osseux et (ou) de la masse osseuse, tels que des antécédents familiaux d'ostéoporose, une utilisation à long terme de corticostéroïdes ou d'anticonvulsivants ou une surconsommation à long terme d'alcool ou de tabac, l'administration de leuprolide peut entraîner un risque supplémentaire. Chez ces patientes, il faut évaluer soigneusement le rapport risques-avantages avant de commencer le traitement par le leuprolide et l'administration concomitante d'acétate de noréthindrone à 5 mg 1 f.p.j. devrait être envisagée. Il n'est pas recommandé de répéter le traitement par des analogues de l'hormone de libération de la gonadotrophine, y compris LUPRON DEPOT, chez les patientes présentant des facteurs de risque majeurs de diminution du contenu minéral osseux.

Une étude comparative menée chez des patientes atteintes d'endométriose a montré que la densité minérale osseuse des vertèbres, mesurée par absorptiométrie biphotonique à rayons X (DEXA), avait diminué en moyenne de 4,1 % à six mois par rapport aux valeurs avant le traitement.

En ce qui concerne les patientes chez qui l'on a mesuré la densité minérale osseuse moyenne six et douze mois après l'arrêt du traitement, les valeurs de la densité minérale osseuse moyenne n'étaient plus qu'à - 2,6 % de celles d'avant le traitement.

Des études antérieures menées chez des patientes atteintes d'endométriose ont plutôt fait appel à la tomodensitométrie. Elles ont montré que, chez les quelques patientes qui ont subi de nouveaux tests à six et à douze mois, une récupération partielle ou complète de la densité minérale osseuse a été constatée après le traitement. L'utilisation de LUPRON DEPOT pendant plus de six mois ou en présence d'autres facteurs de risque de perte de densité minérale osseuse peut accentuer cette perte.

Deux études cliniques ont montré que l'administration concomitante d'une hormonothérapie de remplacement composée d'acétate de noréthindrone à 5 mg 1 f.p.j. et d'un supplément de calcium atténuait de façon significative la diminution de la densité minérale osseuse qui survient avec l'emploi de LUPRON DEPOT, sans compromettre la capacité de ce dernier à soulager efficacement les symptômes de l'endométriose. Les données de ces deux études sur la densité minérale osseuse de la colonne lombaire après six mois et un an de traitement, sont présentées au tableau 1.

**Tableau 1. Variation moyenne (en %) par rapport aux valeurs de départ de la densité minérale osseuse de la colonne lombaire dans les deux études sur l'hormonothérapie adjuvante**

	LUPRON DEPOT à 3,75 mg		LUPRON DEPOT à 3,75 mg + acétate de noréthindrone à 5 mg 1 f.p.j.			
	Étude comparative (étude III)		Étude comparative (étude III)		Étude ouverte (étude IV)	
	N	Variation	N	Variation	N	Variation
Semaine 24 *	41	- 3,2 %	42	- 0,3 %	115	- 0,2 %
Semaine 52 **	29	- 6,3 %	32	- 1,0 %	84	- 1,1 %

\* Comprend les mesures durant le traitement effectuées dans les 2 à 252 jours suivant le premier jour de traitement.

\*\* Comprend les mesures durant le traitement effectuées plus de 252 jours suivant le premier jour de traitement.

On n'a pas établi l'innocuité d'un second traitement par LUPRON DEPOT ni d'un traitement dépassant six mois.

Parmi les effets secondaires signalés pendant les études cliniques sur LUPRON DEPOT et qui ont été reliés à une hypo-œstrogénie, on note les suivants : bouffées de chaleur, céphalées, labilité émotionnelle, baisse de la libido, acné, myalgie, diminution du volume des seins et sécheresse vaginale. Les taux des œstrogènes sont revenus à la normale après l'arrêt du traitement.

### **Foie/Voies biliaires/Pancréas**

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

## **Reins**

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

## **Populations particulières**

### **Femmes enceintes**

On n'a pas établi l'innocuité du médicament pendant la grossesse; par conséquent, les patientes doivent utiliser une méthode de contraception non hormonale durant le traitement. Il faut avertir les patientes qu'elles peuvent avoir une ovulation, et donc risquer de concevoir, si elles sautent une prise de LUPRON DEPOT ou si elles la retardent. La patiente qui devient enceinte durant le traitement doit interrompre le traitement et consulter son médecin.

Étant donné que des doses efficaces de LUPRON DEPOT devraient supprimer les menstruations, la patiente doit aviser son médecin si ses menstruations régulières persistent. Les patientes qui sautent des doses successives de LUPRON DEPOT peuvent présenter des saignements perthérapeutiques (métrorragies).

Avant d'entreprendre le traitement par LUPRON DEPOT, il faut s'assurer que la patiente n'est pas enceinte.

### **Femmes qui allaitent**

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

### **Enfants (< 18 ans)**

L'innocuité et l'efficacité de LUPRON DEPOT à 11,25 mg (SR sur 3 mois) n'ont pas été établies chez l'enfant. Consulter la monographie relative à la puberté précoce d'origine centrale pour connaître l'innocuité et l'efficacité de LUPRON DEPOT à 3,75 mg (SR sur 1 mois) dans le traitement de la puberté précoce d'origine centrale de l'enfant.

### **Personnes âgées (> 65 ans)**

LUPRON DEPOT à 3,75 mg (SR sur 1 mois) et LUPRON DEPOT à 11,25 mg (SR sur 3 mois) n'ont fait l'objet d'aucune étude chez les femmes de plus de 65 ans et ne sont pas indiqués chez cette population.

## **Surveillance et épreuves de laboratoire**

### **Modifications des résultats des épreuves de laboratoire durant le traitement**

#### **Enzymes plasmatiques**

Au cours d'études cliniques portant sur LUPRON DEPOT en monothérapie, des épreuves de laboratoire effectuées régulièrement ont révélé que les taux d'aspartate aminotransférase (AST ou SGOT) étaient plus du double de la limite supérieure normale chez une seule patiente; on n'a relevé aucun autre signe clinique ou biologique d'anomalie du fonctionnement du foie.

Dans deux autres études cliniques, chez 6 patientes sur 191 recevant LUPRON DEPOT à 3,75 mg en association avec de l'acétate de noréthindrone à 5 mg 1 f.p.j. pendant un maximum de 12 mois, on a observé une élévation du double de la limite supérieure normale ou plus des taux d'alanine aminotransférase (ALT ou SGPT) ou de gamma-glutamyltransférase (GGT). Cette élévation est apparue après six mois de traitement chez 5 des 6 patientes. Aucune n'a été associée à une élévation des taux de bilirubine.

#### **Hématologie**

Après l'administration de LUPRON DEPOT à 11,25 mg (SR sur 3 mois), on a observé de légères diminutions des valeurs de l'hémoglobine et de l'hématocrite sous les valeurs normales, mais aucune n'était significative sur le plan clinique.

#### **Lipides**

Au moment d'entrer dans l'étude, 4 % des patientes recevant LUPRON DEPOT à 3,75 mg (SR sur 1 mois) et 1 % des patientes prenant le danazol présentaient un taux de cholestérol total supérieur aux valeurs normales. À la fin du traitement, le taux de cholestérol de ces patientes était encore au-dessus des valeurs normales. Chez les patientes qui avaient un taux de cholestérol à l'intérieur des limites normales avant le traitement, 7 % de celles qui ont reçu LUPRON DEPOT et 9 % de celles qui ont pris le danazol présentaient des valeurs supérieures à la normale après le traitement.

La valeur moyenne ( $\pm$  ÉT) avant le traitement du taux de cholestérol total chez toutes les patientes était de 4,63 (0,08) mmol/L dans le groupe recevant LUPRON DEPOT à 3,75 mg (SR sur 1 mois) et de 4,54 (0,08) mmol/L dans le groupe prenant le danazol. À la fin du traitement, les valeurs moyennes étaient de 5,01 mmol/L dans le premier groupe et de 5,03 mmol/L dans le second. Ces augmentations comparativement aux valeurs mesurées avant le traitement étaient statistiquement significatives ( $p < 0,03$ ) dans les deux groupes.

On a également noté une augmentation des taux de triglycérides au-dessus de la limite supérieure normale chez 12 % des patientes qui ont reçu LUPRON DEPOT à 3,75 mg (SR sur 1 mois) et chez 6 % de celles qui ont pris le danazol.

À la fin du traitement, le taux de cholestérol des lipoprotéines de haute densité (HDL) a chuté sous la limite inférieure normale chez 2 % des patientes ayant reçu LUPRON DEPOT à 3,75 mg (SR sur

1 mois) et chez 54 % de celles qui ont pris le danazol. D'autre part, le taux de cholestérol des lipoprotéines de basse densité (LDL) a augmenté au-dessus de la limite supérieure normale chez 6 % des femmes du premier groupe et chez 23 % de celles du second. On n'a noté aucune augmentation du rapport entre le cholestérol-LDL et le cholestérol-HDL (LDL/HDL) chez les patientes du premier groupe, mais ce rapport a presque doublé chez les patientes du second groupe. On ne connaît pas bien les répercussions cliniques de ces modifications dans cette population de patientes qui prenaient les médicaments pour une période limitée.

Des élévations isolées des taux d'AST (SGOT) ont été observées chez des patientes traitées par l'acétate de leuprolide et par le danazol.

Chez les patientes qui ont reçu LUPRON DEPOT à 11,25 mg (SR sur 3 mois), on a noté une légère élévation des taux de triglycérides (plage : 142 à 210 mg/dL) chez 32 % des patientes qui avaient présenté des valeurs de départ normales.

Dans deux autres études cliniques, on a évalué LUPRON DEPOT à 3,75 mg administré en association avec de l'acétate de noréthindrone à 5 mg 1 f.p.j. pendant un traitement de 12 mois. Dans une étude, on a administré LUPRON DEPOT à 3,75 mg en monothérapie au groupe témoin. Les variations (en pourcentage) des taux sériques de lipides par rapport aux valeurs de départ et les pourcentages de patientes présentant des taux sériques de lipides en dehors de la plage des valeurs normales dans les deux études sont résumés dans le **tableau 2** et le **tableau 3** qui suivent.

**Tableau 2. Variations moyennes (en %) des taux sériques de lipides par rapport aux valeurs de départ à la semaine de traitement 24 dans les deux études sur l'hormonothérapie adjuvante**

	Étude comparative (étude III)				Étude ouverte (étude IV)	
	LUPRON DEPOT à 3,75 mg n = 39		LUPRON DEPOT à 3,75 mg + acétate de noréthindrone à 5 mg n = 41		LUPRON DEPOT à 3,75 mg + acétate de noréthindrone à 5 mg n = 117	
	Valeur de départ (mg/dL)	Semaine 24 Variation (en %)	Valeur de départ (mg/dL)	Semaine 24 Variation (en %)	Valeur de départ (mg/dL)	Semaine 24 Variation (en %)
Cholestérol total	170,5	9,2 %	179,3	0,2 %	181,2	2,8 %
Cholestérol HDL	52,4	7,4 %	51,8	- 18,8 %	51,0	- 14,6 %
Cholestérol LDL	96,6	10,9 %	101,5	14,1 %	109,1	13,1 %
Rapport LDL/HDL <sup>1</sup>	2,0	5,0 %	2,1	43,4 %	2,3	39,4 %
Triglycérides	107,8	17,5 %	130,2	9,5 %	105,4	13,8 %

1. Valeurs exprimées en rapport

Les variations par rapport aux valeurs de départ avaient tendance à être plus importantes à la semaine 52. Après le traitement, le taux sérique moyen de lipides des patientes pour lesquelles on avait des données de suivi est revenu aux valeurs d'avant le traitement.

**Tableau 3. Pourcentage de patientes présentant des taux sériques de lipides en dehors de la plage des valeurs normales dans les deux études sur l'hormonothérapie adjuvante**

	Étude comparative (étude III)				Étude ouverte (étude IV)	
	LUPRON DEPOT à 3,75 mg n = 39		LUPRON DEPOT à 3,75 mg + acétate de noréthindrone à 5 mg n = 41		LUPRON DEPOT à 3,75 mg + acétate de noréthindrone à 5 mg n = 117	
	Semaine 0	Semaine 24 <sup>1</sup>	Semaine 0	Semaine 24 <sup>1</sup>	Semaine 0	Semaine 24 <sup>1</sup>
Cholestérol total (> 240 mg/dL)	15 %	23 %	15 %	20 %	6 %	7 %
Cholestérol HDL (< 40 mg/dL)	15 %	10 %	15 %	44 %	15 %	41 %
Cholestérol LDL (> 160 mg/dL)	0 %	8 %	5 %	7 %	9 %	11 %
Rapport LDL/HDL (> 4,0)	0 %	3 %	2 %	15 %	7 %	21 %
Triglycérides (> 200 mg/dL)	13%	13%	12%	10%	5%	9%

1. Comprend toutes les patientes, peu importe les valeurs de départ.

Un taux de cholestérol HDL faible (< 40 mg/dL) et un taux de cholestérol LDL élevé (> 160 mg/dL) sont des facteurs de risque de maladie cardiovasculaire reconnus. On ignore les conséquences à long terme des changements observés liés au traitement sur les taux sériques de lipides chez les femmes atteintes d'endométriose. Il est par conséquent recommandé d'évaluer les facteurs de risque cardiovasculaires avant d'amorcer le traitement par LUPRON DEPOT en association avec de l'acétate de noréthindrone.

### Autres modifications

Dans des études comparatives, on a observé les modifications qui suivent chez 5 à 8 % des patientes environ. LUPRON DEPOT a été associé à une élévation du taux de lactico-déshydrogénase (LDH) et de phosphore et à une diminution de la numération leucocytaire, et le danazol, à une augmentation de l'hématocrite, de la numération plaquettaire et du taux de LDH.

## EFFETS SECONDAIRES

### Aperçu des effets secondaires du médicament

Les taux d'œstradiol peuvent augmenter durant les semaines qui suivent la première injection du médicament, mais ils baissent ensuite à des valeurs semblables à celles qui sont observées à la ménopause. On peut associer cette augmentation passagère à une aggravation temporaire des signes et symptômes (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Consulter la monographie de Norlutate<sup>®</sup> pour connaître les effets secondaires relatifs à l'emploi de l'acétate de noréthindrone.

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

### Effets secondaires du médicament durant les études cliniques

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

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

Au cours de deux études cliniques comparatives sur l'endométriose comparant LUPRON DEPOT à 3,75 mg (SR sur 1 mois), l'une avec le danazol (800 mg/jour) et l'autre avec un placebo, les effets secondaires suivants avaient une relation possible ou probable avec les médicaments à l'étude, comme le médecin traitant l'a décrit, chez 5 % ou plus des patientes qui ont pris le médicament (**Tableau 4**).

**Tableau 4 Effets secondaires ayant une relation possible ou probable avec les médicaments à l'étude et signalés chez 5 % ou plus des patientes qui ont pris LUPRON DEPOT à 3,75 mg (SR sur 1 mois) comparativement au danazol (800 mg/jour) et LUPRON DEPOT à 3,75 mg (SR sur 1 mois) comparativement au placebo**

	<b>LUPRON DEPOT à 3,75 mg (SR sur 1 mois) n = 166 (%)</b>	<b>Danazol à 800 mg/jour n = 136 (%)</b>	<b>Placebo n = 31 (%)</b>
	Nombre de rapports (%)		

**Tableau 4 Effets secondaires ayant une relation possible ou probable avec les médicaments à l'étude et signalés chez 5 % ou plus des patientes qui ont pris LUPRON DEPOT à 3,75 mg (SR sur 1 mois) comparativement au danazol (800 mg/jour) et LUPRON DEPOT à 3,75 mg (SR sur 1 mois) comparativement au placebo**

	<b>LUPRON DEPOT à 3,75 mg (SR sur 1 mois) n = 166 (%)</b>	<b>Danazol à 800 mg/jour n = 136 (%)</b>	<b>Placebo n = 31 (%)</b>
	Nombre de rapports (%)		
<b>Appareil cardiovasculaire</b>			
Œdème	12 (7)	17 (13)	1 (3)
<b>Appareil digestif</b>			
Nausées/vomissements	21 (13)	17 (13)	1 (3)
Troubles gastro-intestinaux*	11 (7)	8 (6)	1 (3)
<b>Système endocrinien</b>			
Bouffées de chaleur/sudation*	139 (84)	77 (57)	9 (29)
Modification des seins, sensibilité/douleur*	10 (6)	12 (9)	0 (0)
Baisse de la libido*	19 (11)	6 (4)	0 (0)
Effets androgéniques	22 (13)	44 (32)**	1 (3)
Virilisme	0 (0)	1 (1)	0 (0)
Acné	17 (10)	27 (20)	0 (0)
Séborrhée	2 (1)	5 (4)	0 (0)
Hirsutisme	2 (1)	9 (7)	1 (3)
Modification de la voix	1 (1)	2 (1)	0 (0)
<b>Appareil locomoteur</b>			
Myalgie*	1 (1)	7 (5)	0 (0)
Troubles articulaires*	14 (8)	11 (8)	0 (0)
<b>Système nerveux central/périphérique</b>			
Dépression/labilité émotionnelle*	36 (22)	27 (20)	1 (3)
Céphalées*	53 (32)	30 (22)	2 (6)
Étourdissements	19 (11)	4 (3)	0 (0)
Insomnie/troubles du sommeil*	2 (1)	4 (3)	0 (0)
Douleur généralisée	31 (19)	22 (16)	1 (3)
Troubles neuromusculaires*	11 (7)	17 (13)	0 (0)
Nervosité*	8 (5)	11 (8)	0 (0)
Paresthésies	12 (7)	11 (8)	0 (0)
<b>Système tégumentaire</b>			
Réactions cutanées	17 (10)	20 (15)	1 (3)
<b>Appareil génito-urinaire</b>			
Vaginite*	46 (28)	23 (17)	0 (0)
<b>Réactions diverses</b>			
Asthénie	5 (3)	9 (7)	0 (0)
Gain/perte de poids	22 (13)	36 (26)	0 (0)

\* Effet physiologique d'une diminution du taux d'œstrogènes

\*\* Les pourcentages individuels totalisent 33 % par suite de l'arrondissement

On a exclu les réactions qu'on ne considère pas comme liées au médicament.

### **LUPRON DEPOT à 11,25 mg (SR sur 3 mois)**

Pendant une étude sur les caractéristiques pharmacocinétiques menée chez 20 femmes en bonne santé recevant LUPRON DEPOT à 11,25 mg (SR sur 3 mois), on a signalé quelques effets secondaires qui n'avaient pas été décrits auparavant. Ces effets sont : œdème du visage, agitation, laryngite et otalgie; ils sont mentionnés dans le **tableau 5**.

**Tableau 5 Effets secondaires signalés par 20 femmes en bonne santé recevant LUPRON DEPOT à 11,25 mg (SR sur 3 mois) pendant une étude sur les caractéristiques pharmacocinétiques**

	<b>LUPRON DEPOT à 11,25 mg (SR sur 3 mois) n = 20 (%)</b>
<b>Organisme entier</b>	
Asthénie	1 (5,0)
Œdème du visage	1 (5,0)
Douleur généralisée	4 (20,0)
Céphalées/migraine*	16 (80,0)
<b>Appareil cardiovasculaire</b>	
Bouffées de chaleur/sudation*	13 (65,0)
<b>Appareil digestif</b>	
Troubles gastro-intestinaux*	2 (10,0)
Résultats anormaux aux épreuves de la fonction hépatique	1 (5,0)
Nausées/vomissements	2 (10,0)
<b>Troubles métaboliques et nutritionnels</b>	
Œdème	1 (5,0)
<b>Appareil locomoteur</b>	
Myalgie*	2 (10,0)
<b>Système nerveux</b>	
Agitation	1 (5,0)
Dépression/labilité émotionnelle*	1 (5,0)
Étourdissements/vertiges	1 (5,0)
Insomnie/troubles du sommeil*	2 (10,0)
Troubles neuromusculaires*	1 (5,0)
<b>Appareil respiratoire</b>	
Laryngite	1 (5,0)
<b>Organes des sens</b>	
Otalgie	1 (5,0)
<b>Appareil génito-urinaire</b>	
Dysménorrhée	1 (5,0)

\* Effet physiologique du médicament.

Le **tableau 6** présente la liste des effets secondaires potentiellement liés au traitement qui ont été observés chez au moins 5 % des patientes, peu importe le groupe de traitement, durant les six premiers mois de traitement dans les deux études cliniques où les patientes ont reçu une injection mensuelle de LUPRON DEPOT à 3,75 mg en monothérapie ou en association avec de l'acétate de noréthindrone.

**Tableau 6 Effets secondaires liés au traitement survenus chez au moins 5 % des patientes**

	Étude comparative (étude III)		Étude ouverte (étude IV)
	LUPRON DEPOT à 3,75 mg n = 51 (%)	LUPRON DEPOT à 3,75 mg + acétate de noréthindrone à 5 mg n = 55 (%)	LUPRON DEPOT à 3,75 mg + acétate de noréthindrone à 5 mg n = 136 (%)
<i>Tout effet secondaire</i>	50 (98)	53 (96)	126 (93)
<b>Organisme entier</b>			
Asthénie	9 (18)	10 (18)	15 (11)
Céphalées/migraine	33 (65)	28 (51)	63 (46)
Réaction au point d'injection	1 (2)	5 (9)	4 (3)
Douleur	12 (24)	16 (29)	29 (21)
<b>Appareil cardiovasculaire</b>			
Bouffées de chaleur/sudation	50 (98)	48 (87)	78 (57)
<b>Appareil digestif</b>			
Altération de la fonction intestinale	7 (14)	8 (15)	14 (10)
Modifications de l'appétit	2 (4)	0 (0)	8 (6)
Troubles gastro-intestinaux	2 (4)	4 (7)	6 (4)
Nausées/vomissements	13 (25)	16 (29)	17 (13)
<b>Troubles métaboliques et nutritionnels</b>			
Œdème	0 (0)	5 (9)	9 (7)
Modifications du poids	6 (12)	7 (13)	6 (4)
<b>Système nerveux</b>			
Anxiété	3 (6)	0 (0)	11 (8)
Dépression/labilité émotionnelle	16 (31)	15 (27)	46 (34)
Étourdissements/vertiges	8 (16)	6 (11)	10 (7)
Insomnie/troubles du sommeil	16 (31)	7 (13)	20 (15)
Modifications de la libido	5 (10)	2 (4)	10 (7)
Troubles de la mémoire	3 (6)	1 (2)	6 (4)
Nervosité	4 (8)	2 (4)	15 (11)
Troubles neuromusculaires	1 (2)	5 (9)	4 (3)
<b>Peau et annexes</b>			
Alopécie	0 (0)	5 (9)	4 (3)
Effets androgéniques	2 (4)	3 (5)	24 (18)
Réaction touchant la peau et les muqueuses	2 (4)	5 (9)	15 (11)

**Tableau 6 Effets secondaires liés au traitement survenus chez au moins 5 % des patientes**

	Étude comparative (étude III)		Étude ouverte (étude IV)
	LUPRON DEPOT à 3,75 mg n = 51 (%)	LUPRON DEPOT à 3,75 mg + acétate de noréthindrone à 5 mg n = 55 (%)	LUPRON DEPOT à 3,75 mg + acétate de noréthindrone à 5 mg n = 136 (%)
<b>Appareil génito-urinaire</b>			
Modifications/douleur/sensibilité au niveau des seins	3 (6)	7 (13)	11 (8)
Troubles menstruels	1 (2)	0 (0)	7 (5)
Vaginite	10 (20)	8 (15)	11 (8)

Dans l'étude clinique comparative, 50 des 51 (98 %) patientes du groupe LUPRON DEPOT à 3,75 mg en monothérapie et 48 des 55 (87 %) patientes du groupe LUPRON DEPOT à 3,75 mg en association avec de l'acétate de noréthindrone à 5 mg ont déclaré avoir éprouvé des bouffées de chaleur à au moins une occasion durant le traitement. Le nombre de jours médian où les patientes ont déclaré éprouver des bouffées de chaleur pendant le traitement était de 25 et de 5 ( $p < 0,05$ ) dans le groupe LUPRON DEPOT à 3,75 mg en monothérapie et dans le groupe LUPRON DEPOT à 3,75 mg en association avec de l'acétate de noréthindrone à 5 mg, respectivement. Le nombre médian maximal de bouffées de chaleur durant une journée pendant le traitement était de 5 et de 1 ( $p < 0,05$ ) dans le groupe LUPRON DEPOT à 3,75 mg en monothérapie et dans le groupe LUPRON DEPOT à 3,75 mg en association avec de l'acétate de noréthindrone à 5 mg, respectivement.

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

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

Les effets secondaires suivants ont été signalés chez moins de 5 % des patientes qui ont reçu LUPRON DEPOT :

Organisme entier :	odeur corporelle, syndrome grippal et réactions au point d'injection.
Appareil cardiovasculaire :	palpitations, syncope et tachycardie.
Appareil digestif :	modifications de l'appétit, xérostomie (sécheresse de la bouche) et soif.
Système nerveux central/périphérique :	anxiété*, illusions, troubles de la mémoire, insomnie/troubles du sommeil* et troubles de la personnalité.
Système endocrinien :	effets androgéniques.
Système sanguin et lymphatique :	ecchymoses et lymphadénopathie.
Appareil respiratoire :	rhinite.
Peau et annexes cutanées :	alopécie, troubles capillaires et troubles des ongles.
Organes des sens :	conjonctivite, troubles ophtalmologiques* et altération du goût.
Appareil génito-urinaire :	dysurie*, lactation et troubles de la menstruation.

\* Effet physiologique d'une diminution du taux d'œstrogènes

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

Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **Surveillance et épreuves de laboratoire**.

### **Effets secondaires du médicament signalés après la commercialisation**

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

Des cas graves de thromboembolie veineuse et artérielle ont été signalés, y compris des cas de thrombose veineuse profonde, d'embolie pulmonaire, d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral et d'accès ischémique transitoire. Bien qu'une relation temporelle ait été observée dans certains cas, on ignore s'il existe un lien de causalité entre la prise d'agonistes de la LH-RH et ces événements en raison des facteurs de confusion (facteurs de risque et utilisation concomitante de médicaments) présents dans la plupart des cas.

Comme pour d'autres médicaments de cette classe, des modifications de l'humeur, y compris la dépression, ont été signalées. Ces manifestations sont un effet physiologique de la diminution des taux d'hormones stéroïdes sexuelles. On a rapporté très rarement des idées suicidaires et des tentatives de suicide. Un grand nombre de ces patientes, mais pas toutes, présentaient des antécédents de dépression ou d'autres maladies psychiatriques. On devrait aviser les patientes de la possibilité qu'une dépression s'aggrave.

**Apoplexie hypophysaire :** Au cours de la surveillance postcommercialisation, de rares cas d'apoplexie hypophysaire (syndrome clinique secondaire à un infarctus de l'hypophyse) ont été signalés à la suite de l'administration d'un analogue de l'hormone de libération de la gonadotrophine.

Dans la majorité des cas, on a diagnostiqué un adénome hypophysaire; la majorité des cas d'apoplexie hypophysaire sont survenus dans les deux semaines suivant l'administration de la première dose, certains survenant dans la première heure. Dans ces cas, les symptômes d'apoplexie hypophysaire étaient les suivants : maux de tête soudains, vomissements, troubles visuels, ophtalmoplégie, changement de l'état mental et, parfois, collapsus cardiovasculaire. Des soins médicaux immédiats ont été nécessaires.

On a signalé des symptômes qui concordent avec ceux de la fibromyalgie (p. ex., douleurs articulaires et musculaires, céphalées, troubles du sommeil, douleur gastro-intestinale et dyspnée), dans des cas individuels et dans des groupes. La relation entre ces symptômes et le traitement par l'acétate de leuprolide n'a pas été établie.

Des rapports de postcommercialisation font état des manifestations suivantes :

Appareil cardiovasculaire :	hypotension.
Système nerveux central/périphérique :	convulsions, neuropathie périphérique et fracture/paralysie spinales.
Appareil digestif :	dysfonctionnement hépatique.
Système sanguin et lymphatique :	diminution de la numération leucocytaire.
Système tégumentaire :	réactions de photosensibilité, éruptions cutanées et urticaire.
Réactions diverses :	hématome, induration, inflammation, réactions au point d'injection incluant douleur, et abcès stérile.
Appareil locomoteur :	symptômes apparentés à la ténosynovite.
Appareil respiratoire :	dyspnée, pneumopathie interstitielle, fibrose pulmonaire.
Appareil génito-urinaire :	troubles menstruels.

Consulter les monographies de LUPRON et de LUPRON DEPOT relatives au traitement du cancer de la prostate et de la puberté précoce d'origine centrale pour connaître les autres effets secondaires signalés.

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **Aperçu**

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

Consulter la monographie de Norlutate<sup>®</sup> pour connaître les interactions médicamenteuses particulières à l'acétate de noréthindrone.

### **Interactions médicament-médicament**

Aucune étude de pharmacocinétique portant sur les interactions médicament-médicament n'a été

effectuée.

### **Interactions médicament-aliment**

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

### **Interactions médicament-plante médicinale**

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

### **Effets du médicament sur les résultats d'épreuves de laboratoire**

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

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Considérations posologiques**

- LUPRON DEPOT doit être administré sous la surveillance d'un médecin.
- LUPRON DEPOT à 3,75 mg et à 11,25 mg administré par voie intramusculaire est conçu de façon à permettre la libération continue de leuprolide pendant 1 mois et 3 mois, respectivement.

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

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

**LUPRON DEPOT (acétate de leuprolide pour suspension à effet prolongé) doit être administré sous la surveillance d'un médecin.**

<b>LUPRON DEPOT à 3,75 mg (SR sur 1 mois)</b>	<b>LUPRON DEPOT à 11,25 mg (SR sur 3 mois)</b>
6 mois de traitement (1 injection par mois)	6 mois de traitement (1 injection tous les 3 mois)

***LUPRON DEPOT à 3,75 mg (SR sur 1 mois)***

Posologie recommandée de LUPRON DEPOT à 3,75 mg (SR sur 1 mois) : **une injection**

**intramusculaire une fois par mois**, une fois le produit reconstitué à l'aide du solvant spécial (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DE LA PATIENTE**). La durée recommandée du traitement initial par LUPRON DEPOT à 3,75 mg en monothérapie ou en association avec de l'acétate de noréthindrone à 5 mg 1 f.p.j. est de six mois.  
**LUPRON DEPOT à 11,25 mg (SR sur 3 mois)**

Posologie recommandée de LUPRON DEPOT à 11,25 mg (SR sur 3 mois) : **une injection intramusculaire une fois tous les trois mois**, une fois le produit reconstitué à l'aide du solvant spécial (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DE LA PATIENTE**). La durée recommandée du traitement initial par LUPRON DEPOT à 11,25 mg en monothérapie ou en association avec de l'acétate de noréthindrone à 5 mg 1 f.p.j. est de six mois.

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

Il n'est pas recommandé de répéter le traitement par LUPRON DEPOT en monothérapie, car on ne possède pas de données sur l'innocuité d'un second traitement par LUPRON DEPOT en monothérapie. Si les symptômes de l'endométriose réapparaissent après le traitement initial par LUPRON DEPOT et que l'on envisage de le répéter, on peut envisager un second traitement par LUPRON DEPOT à 3,75 mg (SR sur 1 mois) ou LUPRON DEPOT à 11,25 mg (SR sur 3 mois) en association avec de l'acétate de noréthindrone à 5 mg 1 f.p.j. pour une période additionnelle de six mois. Il n'est pas recommandé de répéter le traitement au-delà de cette période de traitement additionnelle de six mois. Il est recommandé d'évaluer la densité minérale osseuse avant d'entreprendre un autre traitement pour s'assurer que les valeurs sont comprises dans les limites normales. Si l'emploi de l'acétate de noréthindrone est contre-indiqué chez une patiente, il n'est pas recommandé de répéter le traitement par LUPRON DEPOT.

Il est recommandé d'évaluer le risque cardiovasculaire et de prendre en charge les facteurs de risque, comme le tabagisme, avant d'amorcer le traitement par LUPRON DEPOT en monothérapie et par LUPRON DEPOT en association avec de l'acétate de noréthindrone.

### **Dose oubliée**

Si une patiente manque un rendez-vous et reçoit l'injection quelques jours plus tard, cela ne devrait pas nuire aux bienfaits du traitement; toutefois, recevoir les injections de LUPRON DEPOT selon un horaire régulier constitue une partie importante du traitement.

## Administration

### Reconstitution

#### Produits parentéraux

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

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

#### **LUPRON DEPOT à 3,75 mg (SR sur 1 mois) et LUPRON DEPOT à 11,25 mg (SR sur 3 mois)**

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

Remarque. — Si vous percez accidentellement un vaisseau sanguin et que du sang était aspiré, vous pourriez le voir juste sous le raccord luer, à travers le dispositif de sécurité LuproLoc<sup>®</sup> transparent.

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

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

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

### **SURDOSAGE**

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

Chez le rat, l'administration sous-cutanée d'une dose unique d'acétate de leuprolide d'environ 133 fois supérieure à celle qui est recommandée chez l'humain (exprimée en fonction du poids corporel) provoque la dyspnée, une diminution de l'activité et une tendance excessive à se gratter. Jusqu'à maintenant, il n'y a pas de signe que ce phénomène puisse se répercuter sur le plan clinique.

Dans les premières études cliniques où l'acétate de leuprolide a été administré quotidiennement par voie sous-cutanée à des patients atteints de cancer de la prostate, des doses aussi élevées que 20 mg/jour prises pendant une période pouvant atteindre deux ans n'ont pas entraîné d'autres effets secondaires que ceux que l'on a notés à la dose de 1 mg/jour.

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

## **ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **Mode d'action**

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

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

Cette particularité réduit le risque d'effets secondaires tels la gynécomastie, la thromboembolie,

l'œdème et les troubles de la sphère hépatobiliaire.

## **Pharmacodynamie**

### **Généralités**

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

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

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

### **Endométriose**

L'endométriose est un trouble gynécologique dans lequel on trouve du tissu endométrial à l'extérieur de l'endomètre. Comme un diagnostic certain ne peut être établi que par intervention chirurgicale, on ne connaît pas l'incidence réelle de cette affection.

On connaît mal l'étiologie de l'endométriose. Une théorie reconnue soutient que ce trouble commencerait par un reflux du liquide menstruel; par la suite, des fragments viables d'endomètre se fixeraient à l'intérieur de la cavité pelvienne (théorie de Sampson). Cette théorie n'explique cependant pas l'existence de foyers d'endométriose à l'extérieur de la cavité pelvienne, et notamment dans les membres et la cavité thoracique, pour ne nommer que ces endroits. On a aussi émis l'hypothèse que l'irritation chronique du péritoine par le sang menstruel pourrait être en cause. Autre théorie : une intervention chirurgicale pourrait déplacer des fragments de tissu endométrial vers de nouveaux sites où ils se fixeraient. Chez une petite partie de la population, des facteurs génétiques et immunologiques pourraient expliquer l'apparition spontanée de l'endométriose. On croit également que cette affection pourrait être attribuable à la dissémination lymphatique et sanguine de tissu endométrial normal vers des foyers éloignés.

L'endométriose peut être traitée à la fois de façon chirurgicale et médicamenteuse. L'endométriose disparaissant après l'ovariectomie et à la ménopause, on peut traiter la maladie par castration chirurgicale. On peut aussi induire un état semblable à la ménopause par des médicaments. L'hypoœstrogénie qui s'ensuit entraîne l'atrophie du tissu endométrial dans l'utérus et à l'extérieur.

Avec LUPRON DEPOT (acétate de leuprolide pour suspension à effet prolongé), on obtient un état semblable à la ménopause en inhibant la sécrétion des gonadotrophines (FSH et LH) par l'hypophyse et en supprimant ainsi l'axe hypophyso-ovarien.

Chez des femmes volontaires recevant une dose unique de LUPRON DEPOT à 3,75 mg (SR sur 1 mois) par voie intramusculaire, on a observé une hausse initiale de la concentration plasmatique de leuprolide. Des concentrations plasmatiques moyennes de leuprolide d'environ 0,23 à 0,34 ng/mL se sont maintenues pendant quatre à cinq semaines avant de s'abaisser progressivement, jusqu'à devenir indécélables huit semaines après l'injection.

Pendant une étude sur les caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques menée chez des femmes en bonne santé (n = 20), le début de la suppression de la sécrétion d'œstradiol a été constaté entre le 4<sup>e</sup> jour et la 4<sup>e</sup> semaine après l'injection. Trois semaines après l'injection, le taux moyen d'œstradiol (8 pg/mL) était caractéristique de la ménopause. Pendant le reste de la période de traitement, les taux sériques moyens d'œstradiol variaient entre ceux qu'on observe lors de la ménopause et ceux du début de la phase folliculaire.

L'administration de LUPRON DEPOT à 11,25 mg (SR sur 3 mois) a induit une aménorrhée chez 85 % (n = 17) des femmes pendant le premier mois et chez 100 % pendant le deuxième mois après l'injection. Chez toutes les femmes, l'aménorrhée a persisté pendant tout le reste de l'intervalle posologique de 12 semaines. Des épisodes de saignements légers et de saignottements ont été signalés par une majorité de femmes pendant le premier mois suivant l'injection, et plus tard, par quelques-unes seulement. Les menstruations ont repris après 12 semaines, en moyenne (plage : de 2,9 à 20,4 semaines), après la fin de l'intervalle posologique de 12 semaines.

Sur les plans de la suppression de la sécrétion hormonale et de l'arrêt des menstruations, l'administration de LUPRON DEPOT à 11,25 mg (SR sur 3 mois) a produit des effets pharmacodynamiques semblables à ceux que l'on a observés après des injections mensuelles de LUPRON DEPOT à 3,75 mg (SR sur 1 mois) au cours d'études cliniques comparatives sur le traitement de l'endométriose. On prévoit que l'administration de LUPRON DEPOT à 11,25 mg (SR sur 3 mois), administré tous les trois mois, produira des résultats cliniques semblables à ceux de LUPRON DEPOT à 3,75 mg (SR sur 1 mois) administré mensuellement.

### **Pharmacocinétique**

Les injections intramusculaires de LUPRON DEPOT à 3,75 mg (SR sur 1 mois) et à 11,25 mg (SR sur 3 mois) entraînent des concentrations plasmatiques efficaces d'acétate de leuprolide pendant un mois et pendant trois mois, respectivement (voir **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**).

L'acétate de leuprolide est inactif lorsqu'il est administré par voie orale.

## Absorption

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

Chez des femmes qui ont reçu une injection unique de LUPRON DEPOT à 11,25 mg (SR sur 3 mois) (forme posologique qui doit être administrée tous les trois mois), la concentration plasmatique maximale moyenne du leuprolide atteignait 36,3 ng/mL à quatre heures. Il semble que le leuprolide était libéré à un taux constant après l'atteinte de l'état d'équilibre pendant la troisième semaine suivant l'injection, et les concentrations moyennes ont ensuite diminué progressivement pour atteindre les concentrations décelables les plus faibles après 12 semaines. Pendant les semaines 3 à 12, la concentration moyenne d'acétate de leuprolide ( $\pm$  écart type) était de  $0,23 \pm 0,09$  ng/mL. Toutefois, l'épreuve utilisée pendant l'étude n'a pas permis de distinguer le leuprolide inchangé d'un métabolite principal inactif. La hausse initiale de la concentration, suivie d'une baisse rapide jusqu'à l'état d'équilibre, a été semblable au schéma de libération observé après l'administration de la forme posologique mensuelle.

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

## Distribution

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

## Métabolisme

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

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

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

semaine après l'administration, les concentrations plasmatiques moyennes du M-I égalaient environ 20 % des concentrations de leuprolide.

### **Excrétion**

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

### **Populations particulières et états pathologiques**

#### **Enfants**

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

#### **Personnes âgées**

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

#### **Insuffisance hépatique**

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

#### **Insuffisance rénale**

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

### **ENTREPOSAGE ET STABILITÉ**

Conserver LUPRON DEPOT (acétate de leuprolide pour suspension à effet prolongé) entre 15 et 25 °C. Craint le gel.

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

### **INSTRUCTIONS DE MANIPULATION PARTICULIÈRES**

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

## FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

LUPRON DEPOT (acétate de leuprolide pour suspension à effet prolongé) est offert en deux concentrations : 3,75 mg (SR sur 1 mois) et 11,25 mg (SR sur 3 mois).

LUPRON DEPOT à 3,75 mg (SR sur 1 mois) et LUPRON DEPOT à 11,25 mg (SR sur 3 mois) sont offerts en nécessaires uniservices comprenant une seringue à double compartiment préremplie avec aiguille de calibre 23, deux tampons d'alcool et les documents suivants : **Renseignements à l'intention de la patiente, Instructions spéciales d'utilisation de Lupron Depot et Dépliant de conditionnement à l'intention du professionnel de la santé.**

### Liste des ingrédients non médicinaux

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

Le compartiment supérieur (près de l'aiguille) de la seringue à double compartiment préremplie de LUPRON DEPOT à 3,75 mg (SR sur 1 mois) renferme 3,75 mg d'acétate de leuprolide ainsi que les ingrédients non médicinaux suivants : copolymère des acides DL-lactique et glycolique, D-mannitol et gélatine purifiée.

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

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

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

#### *LUPRON DEPOT à 11,25 mg (SR sur 3 mois)*

Le compartiment supérieur (près de l'aiguille) de la seringue à double compartiment préremplie de LUPRON DEPOT à 11,25 mg (SR sur 3 mois) renferme 11,25 mg d'acétate de leuprolide, ainsi que les ingrédients non médicinaux suivants : D-mannitol et acide polylactique.

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

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

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

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

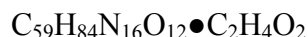
Dénomination commune : acétate de leuprolide

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

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

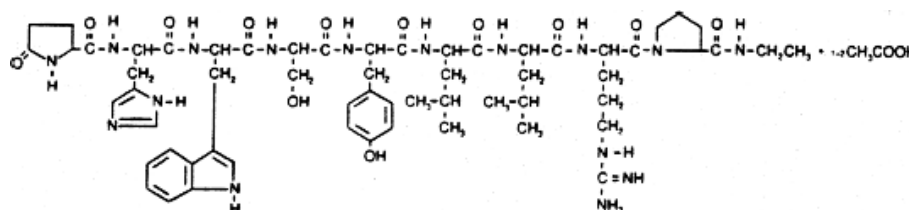
ou : [D-leu<sup>6</sup>, des-gly-NH<sub>2</sub><sup>10</sup>, proéthylamide<sup>9</sup>] LH-RH.

Formule moléculaire et masse moléculaire :



1209,41 (sous forme de base libre)

Formule développée :



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

## ÉTUDES CLINIQUES

### Aspect démographique et organisation des études

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

Les deux premières études qui ont été menées étaient des études multicentriques de phase III, à répartition aléatoire et à double insu sur les effets de LUPRON DEPOT à 3,75 mg (SR sur 1 mois) dans le traitement de l'endométriose. L'étude I a comparé LUPRON DEPOT à un placebo, et l'étude II, au danazol qui est un médicament actif. Les études ont été menées dans un total de 23 centres, et onze chercheurs ont participé aux deux études. On avait prévu un échantillonnage de 60 sujets pour l'étude I (30 pour LUPRON DEPOT et 30 pour le placebo) et de 250 sujets pour l'étude II (125 pour LUPRON DEPOT et 125 pour le danazol).

Un total de 333 patientes dans 23 centres ont participé aux deux études.

L'étude I comptait 63 sujets, et l'étude II, 270.

Le **tableau 7** présente le résumé des sujets qui ont été inscrits dans chaque étude ainsi que ceux qui ont pu faire l'objet d'une évaluation (de l'efficacité du produit) :

**Tableau 7** Nombre de patientes ayant participé à deux études multicentriques de phase III, à répartition aléatoire et à double insu sur les effets de LUPRON DEPOT à 3,75 mg (SR sur 1 mois) dans le traitement de l'endométriose (études I et II)

Étude	Nombre de chercheurs	Sujets admis			Sujets évaluables		
		LUPRON DEPOT	Placebo	Danazol	LUPRON DEPOT	Placebo	Danazol
I	12	32	31	--	28	24	--
II	22	134	--	136	128	--	125
TOTAL	23*	166	31	136	156	24	125

\* Onze chercheurs ont inscrit des patientes dans les deux études.

Un total de 166 patientes ont reçu LUPRON DEPOT dans les études I et II; de ce nombre, 153 ont participé à l'étude complète d'une durée de six mois, et 13 se sont retirées avant la fin de l'étude et ont été traitées pendant un à six mois. Les patientes qui ont reçu LUPRON DEPOT dans le cadre de ces études ont été traitées pendant un total de 79 patientes-années (si l'on considère qu'une injection équivaut à un traitement de quatre semaines).

Le **tableau 8** présente un résumé de l'organisation et des données démographiques des études.

**Tableau 8 Résumé des données démographiques lors des études cliniques menées chez des patientes atteintes d'endométriose**

N° de l'étude	Organisation de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets à l'étude (n)	Âge moyen (plage)	Sexe
I	Étude multicentrique de phase III, avec groupes parallèles, à répartition aléatoire et à double insu	LUPRON DEPOT à 3,75 mg vs placebo Intramusculaire 24 semaines	63	30 (19 à 44)	Femmes seulement
II	Étude multicentrique de phase III, avec groupes parallèles, à répartition aléatoire et à double insu	LUPRON DEPOT à 3,75 mg plus danazol (placebo) vs LUPRON DEPOT (placebo) plus 200 mg de danazol 2 f.p.j. Intramusculaire 24 semaines	270	n.d.	Femmes seulement
III	Étude multicentrique de phase III, avec 4 groupes parallèles, à répartition aléatoire et à double insu	LUPRON DEPOT à 3,75 mg en monothérapie vs LUPRON DEPOT en association avec de l'acétate de noréthindrone à 5 mg 52 semaines	106	28,6 (18 à 43)	Femmes seulement
IV	Étude multicentrique de phase IV, avec groupe unique et ouverte, menée à titre de prolongation de l'étude III	LUPRON DEPOT en association avec de l'acétate de noréthindrone à 5 mg 52 semaines	136	28,8 (17 à 41)	Femmes seulement

Définitions : 2 f.p.j. = 2 fois par jour; n = nombre

Deux autres études cliniques ont été menées sur LUPRON DEPOT à 3,75 mg (SR sur 1 mois) chez des patientes atteintes d'endométriose. L'étude III était une étude multicentrique avec groupes parallèles, à répartition aléatoire et à double insu menée dans 26 centres avec un échantillonnage prévu de 200 patientes (4 groupes de 50 patientes; LUPRON DEPOT administré en monothérapie ou en association avec des œstrogènes et/ou un progestatif [acétate de noréthindrone] à titre d'hormonothérapie adjuvante). L'étude IV était une étude multicentrique ouverte avec un groupe

unique, menée à titre de prolongation de l'étude III dans 24 centres avec un échantillonnage prévu de 135 patientes. Les deux études comportaient une période de traitement de 52 semaines avec une période de suivi de 24 mois (étude III) ou de 12 mois (étude IV) après la fin du traitement.

Le principal objectif des études III et IV était de comparer l'efficacité du traitement continu par l'acétate de noréthindrone à 5 mg en association avec LUPRON DEPOT et du traitement par LUPRON DEPOT en monothérapie dans le traitement de l'endométriose.

Un total de 242 patientes ont été inscrites dans les études III et IV afin de recevoir LUPRON DEPOT en monothérapie (51 patients) ou en association avec de l'acétate de noréthindrone à 5 mg (191 patientes). Le nombre de patientes inscrites dans chaque étude et le nombre de patientes évaluables (pour ce qui est de l'efficacité) est résumé au **tableau 9**.

**Tableau 9. Nombre de patientes inscrites dans les études III et IV**

Étude	Nombre de chercheurs	Nombre de patientes réparties aléatoirement		Nombre de patientes ayant terminé le traitement	
		LUPRON DEPOT à 3,75 mg	LUPRON DEPOT à 3,75 mg + acétate de noréthindrone à 5 mg	LUPRON DEPOT à 3,75 mg	LUPRON DEPOT à 3,75 mg + acétate de noréthindrone à 5 mg
III	26	51	55	32	31
IV	24	--	136	--	82
Total	44*	51	191	32	113

\* Six chercheurs ont inscrit des patientes dans les deux études.

Des 51 patients réparties aléatoirement pour recevoir LUPRON DEPOT en monothérapie, 32 ont terminé la période de traitement de 52 semaines, alors que 19 ont interrompu leur participation à l'étude prématurément. Des 191 patientes ayant reçu LUPRON DEPOT en association avec de l'acétate de noréthindrone, 113 ont terminé la période de traitement de 52 semaines et 78 ont interrompu leur participation à l'étude prématurément.

Le **tableau 8** résume l'organisation et les données démographiques des études.

## **Résultats des études**

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

Voici les résultats des études :

## Évaluation clinique dans les études I et II

À chacune des visites, on a évalué la dysménorrhée, les douleurs pelviennes intermenstruelles et la dyspareunie (par un interrogatoire de la patiente). On a établi une échelle de la gravité des symptômes (absent, léger, modéré ou grave). Les chercheurs se sont aussi servis de l'utilisation des analgésiques pour évaluer l'importance des douleurs pelviennes. À chacune des visites mensuelles dans l'étude comparative avec placebo et toutes les douze semaines dans l'étude comparative avec médicament actif, on a évalué la sensibilité pelvienne, l'induration, ainsi que l'hypertrophie des ovaires (par un examen gynécologique). L'échelle établie pour la sensibilité pelvienne et l'induration était la suivante : absent, léger, modéré ou grave; quant à la taille des ovaires, elle était soit normale, deux fois la taille normale ou encore trois fois ou plus que la taille normale.

À chaque visite, on considérait que l'état de la patiente s'était amélioré si l'évaluation de ses signes et symptômes était dans une catégorie inférieure à celle du départ. Par contre, le passage à une catégorie supérieure constituait une aggravation de l'état de cette patiente. Il est évident que l'état des patientes dont la classification au départ était « absent » ne pouvait s'améliorer et que l'état de celles dont la classification était « grave » ne pouvait s'aggraver. Par conséquent, le total des pourcentages des patientes dont l'évaluation portait les cotes « aggravation », « aucun changement » ou « amélioration » n'égale pas 100 %.

On a pu évaluer une ou plusieurs variables cliniques chez 49 patientes dans la première étude (28 pour LUPRON DEPOT, 21 pour le placebo) et 251 dans la seconde (127 pour LUPRON DEPOT, 124 pour le danazol).

### Dysménorrhée

Dans les deux études, on a noté une diminution de la dysménorrhée, comparativement aux valeurs de départ à chacune des visites, chez les patientes qui ont reçu LUPRON DEPOT. Le **tableau 10** résume les changements observés dans l'évaluation clinique de la dysménorrhée à la visite finale par rapport aux valeurs de départ, chez les patientes retenues pour l'analyse d'efficacité.

**Tableau 10** Résumé des changements observés dans l'évaluation clinique de la dysménorrhée à la visite finale, comparativement aux valeurs de départ, chez les patientes retenues pour l'analyse d'efficacité

	Lupron Depot	Danazol	Placebo
aggravation	1/121 = 1 %	3/11 = 3 %	7/12 = 58 %
aucun changement	20/155 = 13 %	14/124 = 11 %	6/21 = 29 %
amélioration	134/136 = 99 %	107/112 = 96 %	8/21 = 30 %

### Douleurs pelviennes

Les patientes qui ont reçu LUPRON DEPOT ont signalé une diminution de l'intensité des douleurs pelviennes à chaque visite. Le **tableau 11** résume les changements survenus dans l'évaluation clinique des douleurs pelviennes à la visite finale, comparativement aux valeurs de départ, chez les patientes retenues pour l'analyse d'efficacité.

**Tableau 11** Résumé des changements survenus dans l'évaluation clinique des douleurs pelviennes à la visite finale, comparativement aux valeurs de départ, chez les patientes retenues pour l'analyse d'efficacité

	Lupron Depot	Danazol	Placebo
aggravation	13/145 = 9 %	5/116 = 4 %	2/13 = 15 %
aucun changement	56/155 = 36 %	56/124 = 45 %	10/21 = 48 %
amélioration	86/118 = 73 %	63/86 = 73 %	9/21 = 43 %

### Dyspareunie

Les patientes qui ont reçu LUPRON DEPOT dans les deux études ont éprouvé une légère diminution ou aucun changement comparativement aux valeurs de départ à chaque visite. Le **tableau 12** résume les changements survenus dans l'évaluation clinique de la dyspareunie à la visite finale comparativement aux valeurs de départ, chez les patientes retenues pour l'analyse d'efficacité.

**Tableau 12** Résumé des changements survenus dans l'évaluation clinique de la dyspareunie à la visite finale, comparativement aux valeurs de départ, chez les patientes retenues pour l'analyse d'efficacité

	Lupron Depot	Danazol	Placebo
aggravation	22/126 = 17 %	7/105 = 7 %	4/13 = 31 %
aucun changement	65/139 = 47 %	62/110 = 56 %	6/13 = 46 %
amélioration	42/72 = 58 %	41/58 = 71 %	3/10 = 30 %

### Sensibilité pelvienne

Les patientes qui ont reçu LUPRON DEPOT dans les deux études ont éprouvé une diminution de la gravité de la sensibilité pelvienne à chaque visite. Le **tableau 13** résume les changements survenus dans la sensibilité pelvienne à la visite finale dans les deux études, comparativement aux valeurs de départ.

**Tableau 13** Changements survenus dans la sensibilité pelvienne à la visite finale, comparativement aux valeurs de départ, dans l'étude comparative avec placebo et dans l'étude comparative avec le médicament actif

	Lupron Depot	Danazol	Placebo
aggravation	8/150 = 5 %	6/120 = 5 %	3/20 = 15 %
aucun changement	55/152 = 36 %	61/122 = 50 %	11/21 = 52 %
amélioration	89/117 = 76 %	55/70 = 79 %	7/21 = 33 %

### Induration

Au début de chacune des deux études, les groupes à l'étude étaient semblables. Dans l'étude comparative avec placebo, les patientes qui ont reçu LUPRON DEPOT présentaient à toutes les visites des résultats semblables ou meilleurs (moins d'induration) que le groupe qui a pris le placebo. À la visite finale, l'induration était significativement moindre dans le groupe ayant reçu LUPRON DEPOT

( $p = 0,023$ ). Dans l'étude comparative avec médicament actif, les patientes qui ont reçu LUPRON DEPOT ont obtenu à toutes les visites des résultats similaires à ceux des patientes qui ont pris le danazol. On n'a pas observé de différences significatives entre les groupes.

### Hypertrophie des ovaires

Dans les deux études, l'hypertrophie des ovaires avait une prévalence relativement faible au départ. La plupart des patientes qui ont reçu LUPRON DEPOT ou pris le danazol ont vu l'hypertrophie ovarienne s'atténuer au fur et à mesure que le temps passait ou rester stable. Seulement deux patientes qui ont pris le placebo présentaient une hypertrophie des ovaires au départ.

### Menstruations

On considère que la menstruation est supprimée si aucun saignement de type menstruel ne survient pendant plus de 60 jours (du jour de la première injection ou du premier jour d'un saignement semblable à la menstruation jusqu'au premier jour du saignement semblable suivant ou jusqu'à la fin de l'étude).

Dans l'étude avec placebo, la menstruation a été supprimée chez toutes les patientes qui ont reçu LUPRON DEPOT (100 %) et chez une qui a pris le placebo (4 %). Une fois supprimée, la menstruation n'est pas réapparue pendant toute la durée de l'étude, sauf chez trois patientes qui ont reçu LUPRON DEPOT.

Dans l'étude comparative avec médicament actif, la menstruation a été supprimée chez 99 % des patientes qui ont reçu LUPRON DEPOT et chez 96 % de celles qui ont pris le danazol. Toutefois, il n'y a pas eu de disparition des règles chez une patiente qui a reçu LUPRON DEPOT et chez cinq qui ont pris le danazol. La menstruation a été complètement supprimée dès le début du traitement chez 77 % des patientes qui ont reçu LUPRON DEPOT et chez 63 % de celles qui ont pris le danazol. Le nombre de saignements semblables à la menstruation avant la suppression de cette dernière apparaît au **tableau 14**.

**Tableau 14** Nombre de saignements semblables à la menstruation avant la suppression de cette dernière dans l'étude comparative avec médicament actif

Nombre de saignements	Nombre de patientes LUPRON DEPOT	Nombre de patientes Danazol
0	98	79
1	29	26
2	0	10
3	0	4

Une fois supprimée, la menstruation n'est pas réapparue pendant toute la durée de l'étude, sauf chez huit patientes qui ont reçu LUPRON DEPOT et chez 23 qui ont pris le danazol.

## Dosage hormonal

Dans chacune des études, les diminutions moyennes des taux d'œstradiol étaient significativement plus importantes chez les patientes qui ont reçu LUPRON DEPOT que chez les patientes des groupes témoins ( $p < 0,05$ ). La plupart des taux d'œstradiol chez les patientes qui ont reçu LUPRON DEPOT étaient dans la gamme des taux observés à la ménopause ou s'en approchait ( $< 1,5$  ng/dL). Les taux de progestérone ont aussi diminué significativement dans chacun des groupes de chacune des études, et à toutes les visites où on a procédé au dosage hormonal ( $p < 0,05$ ); toutefois, on a observé une différence significative entre les groupes dans l'étude avec placebo seulement.

## Utilisation d'analgésiques

À chaque visite, on a noté l'utilisation d'analgésiques de chacune des patientes afin que le chercheur puisse évaluer la douleur. Dans l'étude avec placebo, 98 % des patientes ont pris des analgésiques contre la douleur, comparativement à 78 % dans l'autre étude. Les médicaments les plus souvent utilisés contre la douleur étaient des analgésiques légers ou non narcotiques.

## **Évaluation clinique dans les études III et IV**

Une évaluation clinique des paramètres d'évaluation de la douleur (dysménorrhée, douleur pelvienne, dyspareunie profonde, sensibilité pelvienne et induration pelvienne) a été effectuée par le personnel de l'étude à l'aide de l'échelle à 4 points de Biberoglu et Berhman. Cette échelle a aussi servi à évaluer les cas où la douleur est revenue à ses niveaux de départ pendant la période de suivi. On a aussi évalué la diminution de l'intensité de la douleur à l'aide d'évaluations faites par les patientes de la dysménorrhée, de la douleur pelvienne et de la dyspareunie profonde, au moyen d'échelles visuelles analogiques (0 = aucune douleur; 10 = douleur intolérable). Les évaluations de la douleur ont été recueillies à chaque visite pendant la période de traitement et pendant la première année de la période de suivi. La diminution de l'hypertrophie des ovaires était évaluée en comparant la taille des ovaires à leur taille au début de l'étude, à chaque visite pendant la période de traitement et pendant la première année de la période de suivi. Les taux d'estradiol ont été évalués à chaque visite pendant la période de traitement, dès le Jour 0 (valeur de départ) et une fois à la première visite de la période de suivi après la réapparition des menstruations. La fréquence et la durée de ces dernières ont été consignées dans les journaux des patientes. La suppression de la sécrétion d'estradiol (E2) et l'arrêt des menstruations sont utilisés comme marqueurs de l'efficacité.

## Paramètres d'évaluation de la douleur

On a observé des améliorations moyennes statistiquement significatives par rapport aux valeurs de départ de tous les scores de douleur chez les patientes qui prenaient LUPRON DEPOT en monothérapie ou en association avec de l'acétate de noréthindrone à 5 mg ( $p < 0,001$ ). Ces améliorations étaient généralement statistiquement significatives à compter de la 4<sup>e</sup> semaine et se sont maintenues pendant la période de traitement de 52 semaines. Le **tableau 15** résume la prévalence des paramètres d'évaluation clinique de la douleur à la visite finale par rapport aux valeurs de départ chez les patientes incluses dans l'analyse de l'efficacité.

**Tableau 15. Prévalence des paramètres d'évaluation clinique de la douleur au départ et à la visite finale de la période de traitement (résultats combinés des études III et IV)**

Paramètre	Groupe de traitement	Départ	Visite finale de la période de traitement
		n/N (%)	n/N (%)
Dysménorrhée	LUPRON DEPOT	51/51 (100)	2/50 (4)
	LUPRON DEPOT + acétate de noréthindrone	190/191 (99)	14/188 (7)
Douleur pelvienne	LUPRON DEPOT	51/51 (100)	33/50 (66)
	LUPRON DEPOT + acétate de noréthindrone	188/191 (98)	115/188 (61)
Dyspareunie profonde	LUPRON DEPOT	35/42 (83)	17/46 (37)
	LUPRON DEPOT + acétate de noréthindrone	129/145 (89)	78/153 (51)
Sensibilité pelvienne	LUPRON DEPOT	48/51 (94)	17/50 (34)
	LUPRON DEPOT + acétate de noréthindrone	184/190 (97)	70/187 (37)
Induration pelvienne	LUPRON DEPOT	26/51 (51)	6/50 (12)
	LUPRON DEPOT + acétate de noréthindrone	127/190 (67)	37/187 (20)

#### Taux sériques d'estradiol

On a observé des baisses moyennes intragroupes statistiquement significatives des taux sériques d'estradiol par rapport aux valeurs de départ dans les deux groupes à toutes les visites dès la 4<sup>e</sup> semaine ( $p < 0,001$ ) et qui étaient généralement constantes pendant toute la période de traitement. Pour la plupart des visites, la baisse moyenne observée dans le groupe LUPRON DEPOT en association avec de l'acétate de noréthindrone était significativement plus importante sur le plan statistique que celle observée dans le groupe LUPRON DEPOT en monothérapie ( $p < 0,01$ ). Les taux sériques moyens d'estradiol obtenus pendant la période de traitement étaient dans la gamme des taux observés à la ménopause ou s'en approchaient ( $< 15$  pg/mL) dans les deux groupes de traitement : 8,40 pg/mL pour le groupe de résultats combinés-LUPRON DEPOT en association avec de l'acétate de noréthindrone (des études III et IV) et 15,59 pg/mL pour le groupe LUPRON DEPOT en monothérapie (de l'étude III).

#### Suppression des menstruations

On considère que la menstruation est supprimée si aucun saignement de type menstruel ne survient pendant plus de 60 jours (du jour de la première injection ou du premier jour d'un saignement semblable à la menstruation jusqu'au premier jour du saignement semblable suivant ou jusqu'à la fin de l'étude). Le **tableau 16** présente un résumé des données sur les menstruations pour les patientes qui ont participé à la période de traitement pendant au moins 60 jours.

**Tableau 16. Suppression de la menstruation pendant la période de traitement**

Paramètre	LUPRON DEPOT	LUPRON DEPOT + acétate de noréthindrone à 5 mg
Suppression, n/N (%)	47/47 (100)	174/177 (98)*
Suppression maintenue jusqu'à la fin du traitement, n/N (%)	41/47 (87)	132/174 (76)*

\* Résultats combinés des études III et IV

## Effacité

Les deux études comparatives (avec placebo et avec médicament actif) ont prouvé que LUPRON DEPOT était sans danger et efficace pour réduire non seulement les symptômes de l'endométriose, mais aussi l'étendue de la maladie. À cet égard, il est au moins aussi efficace que le danazol tout en présentant moins d'effets secondaires androgéniques souvent associés au traitement avec le danazol.

D'après les résultats des études III et IV, lorsque comparé à LUPRON DEPOT en monothérapie, l'emploi d'acétate de noréthindrone à 5 mg 1 f.p.j. constitue une hormonothérapie adjuvante efficace en association avec LUPRON DEPOT et n'a pas de conséquences négatives importantes sur les symptômes d'endométriose. La durée du traitement initial ou d'un second traitement ne doit pas dépasser six mois.

## Conclusion

LUPRON DEPOT, administré en monothérapie ou en association avec de l'acétate de noréthindrone à 5 mg comme hormonothérapie adjuvante, s'est révélé efficace pour entraîner un état ménopausique transitoire et thérapeutique chez des patientes souffrant d'endométriose, ce qui a facilité une atténuation statistiquement et médicalement significative des signes et symptômes de la maladie ainsi qu'une régression de la maladie.

## Innocuité

### Effets secondaires dans les études I et II

Les 333 patientes qui ont participé aux deux études ont aussi participé à une analyse des effets secondaires.

Des effets secondaires ont été signalés par 95 % (n = 158) des 166 patientes qui ont reçu LUPRON DEPOT, par 93 % (n = 127) des 136 patientes qui ont pris le danazol et par 45 % (n = 14) des 31 patientes qui ont pris le placebo. Les effets secondaires les plus souvent signalés dans tous les groupes étaient la vasodilatation (bouffées de chaleur); la fréquence de cet effet secondaire était de 83 % (n = 138) chez les patientes qui ont reçu LUPRON DEPOT, de 54 % (n = 74) chez celles qui ont pris le danazol et de 29 % (n = 9) chez celles qui ont pris le placebo.

Chez les patientes qui se sont plaintes de vasodilatation, 87 % ont indiqué qu'elle était légère ou modérée; cependant, 32 avec LUPRON DEPOT, 9 avec le danazol et une avec le placebo ont mentionné qu'elle était grave. Le moment de l'apparition de la vasodilatation était en moyenne de 29 jours après le début du traitement chez les patientes qui ont reçu LUPRON DEPOT et en moyenne de 35 jours dans le groupe qui a pris le danazol. En général, la vasodilatation s'est poursuivie de façon intermittente au cours de l'étude. La différence entre les groupes, pour ce qui est de la proportion de patientes qui ont signalé la vasodilatation, était statistiquement significative ( $p < 0,05$ ) dans chacune des études.

À part la vasodilatation, les effets secondaires les plus fréquents ( $> 10$  %) chez les patientes qui ont reçu LUPRON DEPOT étaient : les céphalées (35 %), la vaginite (27 %), l'insomnie (17 %), la labilité émotionnelle (15 %), les nausées (13 %), la nervosité (12 %), le gain pondéral (11 %), les étourdissements (11 %), la baisse de la libido (11 %) et la dépression (11 %). Ces effets secondaires étaient surtout légers ou modérés.

Dans le groupe qui a pris le danazol, les principaux effets secondaires étaient la vasodilatation (54 %), le gain pondéral (27 %), les céphalées (26 %), l'acné (20 %), la vaginite (19 %), l'œdème (18 %), la nervosité (16 %), les nausées (13 %), la dépression (12 %) et la labilité émotionnelle (11 %). Dans le groupe qui a pris le placebo, l'effet secondaire le plus fréquent était la vasodilatation (29 %). Les seuls effets secondaires de fréquence supérieure à 5 % dans ce dernier groupe étaient les céphalées (10 %) et l'insomnie (7 %).

Dans l'étude avec placebo, la différence de fréquence entre les deux groupes, pour ce qui est de la vasodilatation et des céphalées, était significative. Dans l'autre étude, la fréquence de la vasodilatation, des douleurs pelviennes, de l'insomnie et de la baisse de la libido était significativement plus élevée chez les patientes qui ont reçu LUPRON DEPOT. Par contre, chez les patientes qui ont pris le danazol, ce sont l'œdème et le gain pondéral qui étaient significativement plus fréquents.

De nombreux effets secondaires signalés chez plus de 5 % des patientes qui ont reçu LUPRON DEPOT sont apparus dans les deux premiers mois du traitement. Sur un total de 530 manifestations initiales de ces effets secondaires, on en a noté 49 % ( $n = 262$ ) durant le premier mois du traitement et 72 % au cours des deux premiers mois.

La plupart des effets survenus chez au moins 5 % des patientes ayant reçu LUPRON DEPOT sont des symptômes courants chez les femmes ménopausées et sont généralement considérés comme liés à l'hypo-œstrogénie. D'autres symptômes comme le gain pondéral, l'acné et l'hypertonie étaient beaucoup plus fréquents dans l'étude où on a comparé LUPRON DEPOT au danazol dont les effets androgéniques sont connus.

D'autres symptômes, tels que la douleur, n'avaient pas d'explication apparente. D'après les chercheurs, la plupart des effets secondaires signalés dans les études avaient un lien possible ou probable avec le traitement.

Parmi les patientes qui ont reçu LUPRON DEPOT, huit d'entre elles ont mis fin prématurément à leur participation par suite d'effets secondaires. En tout, 19 patientes (8 avec LUPRON DEPOT, 10 avec le

danazol et une avec le placebo) ont ainsi interrompu leur participation aux études à cause d'effets secondaires.

Le **tableau 17** résume la durée du traitement des patientes qui ont dû interrompre leur participation :

**Tableau 17** Durée du traitement des patientes qui ont dû interrompre leur participation à l'étude comparative avec placebo et à l'étude comparative avec médicament actif

Mois	LUPRON DEPOT	Danazol	Placebo
1	1	5	0
2	3	1	1
3	0	2	0
4	3	0	0
5	0	1	0
6	1	1	0
Total	8	10	1

#### Effets secondaires dans les études III et IV

Près de la totalité des patientes (190 sur 191) du groupe de résultats combinés-LUPRON DEPOT en association avec de l'acétate de noréthindrone ont déclaré au moins un effet secondaire pendant la période de traitement. Les effets secondaires les plus fréquents étaient la vasodilatation (bouffées de chaleur) et les céphalées, qui ont été signalées par 68 et 60 % des patientes, respectivement.

Lorsqu'on a comparé le groupe de résultats combinés-LUPRON DEPOT en association avec de l'acétate de noréthindrone au groupe LUPRON DEPOT en monothérapie de l'étude III, on a observé des différences statistiquement significatives ( $p < 0,05$ ) dans la prévalence des bouffées de chaleur et de la sudation entre les groupes. La prévalence des bouffées de chaleur était supérieure dans le groupe LUPRON DEPOT en monothérapie, alors que la prévalence de la sudation était supérieure dans le groupe LUPRON DEPOT en association avec de l'acétate de noréthindrone. Le **tableau 18** résume les effets secondaires potentiellement liés au traitement à l'étude pour lesquels on a observé une différence d'au moins 10 % dans le taux de prévalence entre le groupe de résultats combinés-LUPRON DEPOT en association avec de l'acétate de noréthindrone et le groupe LUPRON DEPOT en monothérapie.

**Tableau 18. Effets secondaires attribués au traitement à l'étude pour lesquels on a observé une différence  $\geq 10$  % dans le taux de prévalence entre les groupes durant la période de traitement**

Terminologie COSTART	Étude III LUPRON DEPOT N = 51		Études III et IV combinées LUPRON DEPOT + acétate de noréthindrone à 5 mg N = 191	
	N	%	N	%
Bouffées de chaleur/sudation	50	98	136	71*
Céphalées/migraine	34	67	98	51
Nausées/vomissements	15	29	37	19
Œdème	0	0	21	11 <sup>+</sup>
Insomnie/troubles du sommeil	16	31	38	20
Effets androgéniques	2	4	29	15 <sup>+</sup>
Vaginite	12	24	24	13

\* Taux significativement inférieur sur le plan statistique, comparativement au groupe LUPRON DEPOT en monothérapie ( $p < 0,05$ ).

+ Taux significativement supérieur sur le plan statistique, comparativement au groupe LUPRON DEPOT en monothérapie ( $p < 0,05$ ).

Le risque global d'effets secondaires lié au traitement par l'acétate de noréthindrone associée à LUPRON DEPOT est minime. Les effets secondaires qui apparaissent selon un schéma bien caractéristique chez les patientes traitées par LUPRON DEPOT ou un autre agoniste de la LH-RH en association avec de l'acétate de noréthindrone reflètent grandement le tableau des symptômes ménopausiques qu'on observe avec le traitement par un agoniste de la LH-RH. Bien que l'incidence des bouffées de chaleur soit grandement réduite, comparativement avec le traitement par LUPRON DEPOT en monothérapie, cet effet secondaire demeure celui dont la prévalence est la plus élevée.

#### Densité minérale osseuse dans les études I et II

On a effectué des mesures de la densité minérale osseuse avant l'étude et à la fin du traitement.

Une analyse des changements de la densité minérale osseuse entre ces deux moments chez les patientes ayant reçu LUPRON DEPOT dans les deux études a révélé que 115 patientes présentaient une diminution moyenne de l'ordre de 4,2 % à la fin du traitement. Cette diminution était significative à l'intérieur de ce groupe ( $p < 0,001$ ) et est en accord avec les données qui ont été publiées relativement aux effets des autres agonistes de la LH-RH sur la densité minérale osseuse.

Lorsque l'on a comparé LUPRON DEPOT avec le danazol, les diminutions moyennes de la densité minérale osseuse obtenues avec LUPRON DEPOT étaient modérées, tandis qu'avec le danazol on a plutôt observé une augmentation moyenne de la densité minérale osseuse, celle-ci variant de légère à modérée. Le traitement avec LUPRON DEPOT produit une hypo-œstrogénie qui peut accélérer le taux

de renouvellement des os; le traitement au danazol peut, quant à lui, avoir des effets androgéniques, comme une augmentation de la masse osseuse.

### Densité minérale osseuse dans les études III et IV

Les variations moyennes de la densité minérale osseuse par rapport aux valeurs de départ pendant la période de traitement dans le groupe de résultats combinés-LUPRON DEPOT en association avec de l'acétate de noréthindrone ont été comparées à celles du groupe LUPRON DEPOT en monothérapie de l'étude III. Aucune différence statistiquement significative dans les valeurs de la densité minérale osseuse entre les deux groupes n'a été observée au départ. On a cependant observé des diminutions moyennes statistiquement significatives ( $p < 0,001$ ) de la densité minérale osseuse par rapport aux valeurs de départ dans le groupe de résultats combinés-LUPRON DEPOT en association avec de l'acétate de noréthindrone à la semaine 52 et pour toutes les mesures dans le groupe LUPRON DEPOT en monothérapie.

Les comparaisons des variations moyennes en pourcentage par rapport aux valeurs de départ entre les deux groupes montrent que le groupe LUPRON DEPOT en association avec de l'acétate de noréthindrone présentait une diminution significativement moins importante sur le plan statistique ( $p < 0,001$ ) de la densité minérale osseuse, comparativement au groupe LUPRON DEPOT en monothérapie, pour toutes les mesures. Le **tableau 19** présente les résultats des analyses des variations de la densité minérale osseuse en pourcentage par rapport aux valeurs de départ à la visite de la semaine 24 et de la semaine 52 pour la comparaison entre le groupe de résultats combinés-LUPRON DEPOT en association avec de l'acétate de noréthindrone (avec un supplément de calcium) et le groupe LUPRON DEPOT en monothérapie de l'étude III.

**Tableau 19. Variation moyenne par rapport aux valeurs de départ de la densité minérale osseuse de la colonne lombaire (en %)**

Groupe de traitement	n	Semaine 24	n	Semaine 52
LUPRON DEPOT	41	- 3.2 %*	29	- 6,3 %*
LUPRON DEPOT + acétate de noréthindrone à 5 mg 1 f.p.j.	157	- 0,2 % <sup>+</sup>	116	- 1,0 %* <sup>+</sup>

\* Variation intra-groupe statistiquement significative ( $p < 0,001$ ).

+ Différence intergroupe statistiquement significative ( $p < 0,001$ ), dans chaque étude et dans les deux études combinées.

De façon globale, les modifications des valeurs des paramètres d'innocuité par suite de l'administration de LUPRON DEPOT n'ont pas dépassé les limites prévues. Les effets secondaires présentés par les patientes qui ont participé aux quatre études étaient surtout les symptômes caractéristiques de la ménopause et sont le reflet de la suppression de la sécrétion hormonale qui constitue le fondement de l'effet thérapeutique. Dans les études III et IV, on a observé une diminution minime de la densité minérale osseuse par rapport aux valeurs de départ après 12 mois de traitement par LUPRON DEPOT en association avec de l'acétate de noréthindrone et un supplément de calcium. Cette diminution était considérablement moindre que celle notée dans le groupe LUPRON DEPOT en monothérapie. L'emploi de LUPRON DEPOT en association avec de l'acétate de noréthindrone à 5 mg 1 f.p.j. est efficace pour atténuer la diminution de la densité minérale osseuse qui survient avec l'emploi de LUPRON DEPOT en monothérapie.

## Bouffées de chaleur dans les études III et IV

L'incidence des symptômes de vasodilatation (bouffées de chaleur) et de sudation caractéristiques de la ménopause était significativement moindre que chez les patientes qui ont reçu l'acétate de leuprolide en monothérapie.

## Conclusion

La principale conséquence du traitement par LUPRON DEPOT est le renouvellement osseux consécutif à l'hypo-œstrogénie que l'on peut prédire et qui est en grande partie réversible. Après six mois de traitement, les risques attribuables à la réduction de la densité minérale osseuse sont minimes chez les femmes dont la densité minérale osseuse était normale au début du traitement.

L'administration concomitante d'acétate de noréthindrone à 5 mg 1 f.p.j. et de LUPRON DEPOT a permis de réduire la prévalence et la gravité des effets secondaires attribuables à l'hypoœstrogénie chronique induite par LUPRON DEPOT et d'atténuer grandement la diminution de la densité minérale osseuse ainsi que l'incidence des bouffées de chaleur.

### ***LUPRON DEPOT à 11,25 mg (SR sur 3 mois)***

Pendant une étude sur les caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques menée chez des femmes en bonne santé (n = 20), le début de la suppression de la sécrétion d'œstradiol a été constaté entre le 4<sup>e</sup> jour et la 4<sup>e</sup> semaine après l'injection. Trois semaines après l'injection, le taux moyen d'œstradiol (8 pg/mL) était caractéristique de la ménopause. Pendant le reste de la période de traitement, les taux sériques moyens d'œstradiol variaient entre ceux qu'on observe lors de la ménopause et ceux du début de la phase folliculaire.

Le taux sérique d'œstradiol a baissé à  $\leq 20$  pg/mL chez toutes les femmes moins de quatre semaines après l'injection, et s'est maintenu à  $\leq 40$  pg/mL chez 80 % des femmes jusqu'à la fin de l'intervalle posologique de 12 semaines; à ce moment, deux des femmes présentaient un taux d'œstradiol dans la plage de 40 à 50 pg/mL. Quatre autres femmes ont présenté au moins deux élévations consécutives du taux d'œstradiol (plage : 43 à 240 pg/mL) pendant l'intervalle posologique de 12 semaines, mais on n'a observé aucun signe d'activité du corps jaune chez aucune des femmes pendant cette période.

L'administration de LUPRON DEPOT à 11,25 mg (SR sur 3 mois) a induit une aménorrhée chez 85 % (n = 17) des femmes pendant le premier mois et chez 100 % pendant le deuxième mois après l'injection. Chez toutes les femmes, l'aménorrhée a persisté pendant tout le reste de l'intervalle posologique de 12 semaines. Des épisodes de saignements légers et de saignottements ont été signalés par une majorité de femmes pendant le premier mois suivant l'injection, et plus tard, par quelques-unes seulement. Les menstruations ont repris après 12 semaines, en moyenne (plage : 2,9 à 20,4 semaines), après la fin de l'intervalle posologique de 12 semaines.

Sur les plans de la suppression de la sécrétion hormonale et de l'arrêt des menstruations, l'administration de LUPRON DEPOT à 11,25 mg (SR sur 3 mois) a produit des effets pharmacodynamiques semblables à ceux que l'on a observé après des injections mensuelles de LUPRON DEPOT à 3,75 mg (SR sur 1 mois) au cours d'études cliniques comparatives sur le traitement de l'endométriose. On prévoit que l'administration de LUPRON DEPOT à 11,25 mg

(SR sur 3 mois), administré tous les trois mois, produira des résultats cliniques semblables à ceux de LUPRON DEPOT à 3,75 mg (SR sur 1 mois) administré mensuellement.

## **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**

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

### **Pharmacologie animale**

#### **Pharmacodynamie**

##### ***LUPRON***

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

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

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

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

#### **Pharmacocinétique**

##### ***LUPRON DEPOT***

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

- Chez le rat, la cinétique de libération à la suite d'injections sous-cutanées et intramusculaires était approximativement de l'ordre de zéro pendant un mois, à une dose variant entre 3 et

30 mg/kg; le taux de libération à la dose de 3 mg/kg atteignait 2,8 % de la dose par jour. En premier lieu, les concentrations sériques de leuprolide, puis de la testostérone, ont considérablement augmenté tout de suite après l'injection, en raison de la libération du médicament. Les taux sériques de leuprolide et de testostérone ont diminué par la suite, pour atteindre un taux inférieur à la normale, et sont demeurés faibles pendant plus de six semaines.

- Chez le chien, les taux sériques ont essentiellement évolué de la même manière.
- Dans une série d'essais où le médicament était administré à plusieurs reprises (une fois toutes les quatre semaines), les taux sériques de testostérone chez les rats recevant une dose de 3 mg/kg et chez les chiens recevant 1,5 mg/kg n'ont pas augmenté soudainement après les deuxième et troisième injections; ils sont demeurés faibles. Cette étude permet de constater que l'acétate de leuprolide pour suspension à effet prolongé libère le médicament à un taux constant pendant un mois et demeure actif longtemps.
- Dans une autre étude, les effets de l'acétate de leuprolide pour suspension à effet prolongé sur le poids des organes sexuels secondaires et sur les taux d'hormones chez des rats adultes mâles ont été comparés à ceux que produit la solution d'acétate de leuprolide administrée par voie sous-cutanée. Un groupe de rats a reçu 0,2, 1,0 et 5,0 mg/kg/jour de solution d'acétate de leuprolide pendant quatre semaines; l'autre groupe a reçu 0,6, 3,0 et 15 mg/kg d'acétate de leuprolide pour suspension à effet prolongé une fois par semaine durant quatre semaines. La diminution du poids des organes et la réduction des taux d'hormones se sont révélées plus marquées avec la préparation à effet prolongé.
- Dans une troisième étude chez le rat, les effets sur le poids des organes génitaux d'une dose unique d'acétate de leuprolide pour suspension à effet prolongé à raison de 0,03, de 0,3 et de 3 mg/kg par voie intramusculaire et de 3 mg/kg par voie sous-cutanée ont été comparés à ceux que produit une injection sous-cutanée quotidienne de 100 mcg/kg/jour de solution pendant deux semaines. On a observé une légère augmentation du poids des organes au début du traitement; pendant le reste du traitement, cependant, la diminution du poids des organes était fonction de la dose.
- On a observé le maintien des concentrations sériques du médicament, l'inhibition de la stéroïdogenèse et la suppression radicale du développement des organes reproducteurs sur une période de trois mois à la suite de l'administration de LUPRON DEPOT (SR sur 3 mois) chez des rats et des chiens.

## **Pharmacologie humaine**

### **Pharmacodynamie**

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

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

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

Le taux de testostérone ne montrait aucun signe de relation dose-réponse à des doses de 1 mg ou 10 mg/jour.

## **Pharmacocinétique**

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

### Absorption

#### **LUPRON**

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

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

#### **LUPRON DEPOT**

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

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

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

## **TOXICOLOGIE**

### **Toxicité aiguë**

#### ***LUPRON***

On a mené des études de toxicité aiguë chez des rats et des souris en leur administrant 100 mg/kg/jour de leuprolide. On a signalé seulement une réduction de l'activité motrice, une dyspnée et une tendance excessive à se gratter. On peut conclure que la DL<sub>50</sub> est supérieure à 100 mg/kg/jour chez ces animaux.

#### ***LUPRON DEPOT***

On a administré de l'acétate de leuprolide pour suspension à effet prolongé par différentes voies (orale, intrapéritonéale et sous-cutanée à des doses de 5 g/kg et intramusculaire à des doses de 2 g/kg) à des souris et à des rats. Aucun décès n'est survenu. On a donc conclu que la DL<sub>50</sub> était supérieure à 5 g/kg pour l'administration par voie intrapéritonéale ou sous-cutanée et à 2 g/kg pour l'administration par voie intramusculaire.

### **Toxicité à long terme**

#### ***LUPRON***

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

#### **Études chez la souris**

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

#### **Études chez le rat**

Des effets pharmacologiques marqués, consistant en une atrophie des organes sexuels primaires et secondaires autant chez les mâles que chez les femelles, sont survenus chez des rats ayant reçu de 1 à

4 mg/kg/jour de leuprolide pendant 90 jours. On n'a cependant noté aucun effet toxique manifeste. La dose n'entraînant pas d'effet toxique a été établie à 4 mg/kg/jour.

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

### **Études chez le singe**

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

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

### **LUPRON DEPOT**

#### **Études chez le rat**

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

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

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

donné lieu à des modifications associées aux effets pharmacologiques prévus. La dose n'entraînant pas d'effet toxique a été établie à 100 mg/kg/semaine.

### **Études chez le chien**

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

### **Études spéciales**

#### ***LUPRON DEPOT***

### **Études chez le lapin**

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

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

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

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

## **Études chez le cobaye**

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

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

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

## **Mutagenicité et carcinogénicité**

### **Mutagenicité**

#### ***LUPRON***

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

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

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

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

#### ***LUPRON DEPOT***

Dans le test d'Ames, où l'on a utilisé les souches TA 98, TA 100, TA 1535 et TA 1537 de *S. typhimurium* et la souche WP2hcr de *E. coli*, l'acétate de leuprolide pour suspension à effet prolongé n'a pas présenté d'effet

mutagène à des doses variant de 0,03 à 10 mg/lame, quel que soit le traitement effectué sur le système d'activation métabolique des mammifères (mélange S-9).

## **Carcinogénicité**

### ***LUPRON DEPOT***

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

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

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

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

## **Reproduction et tératologie**

### **Fertilité et reproduction**

#### ***LUPRON DEPOT***

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

Les études cliniques et pharmacologiques portant sur l'acétate de leuprolide ou d'autres analogues de la LH-RH ont indiqué qu'il se produit une réversibilité complète de la suppression de la fertilité lorsque l'on cesse d'administrer le produit après une administration continue pendant des périodes maximales de 24 semaines.

Bien qu'aucune étude n'ait été effectuée chez l'enfant afin d'évaluer la réversibilité complète de la suppression de la fertilité, des études chez les animaux (rats et singes à l'âge prépubère et adulte) portant sur l'acétate de leuprolide et d'autres analogues de la LH-RH ont permis de constater un rétablissement fonctionnel de la fertilité. Cependant, à la suite d'une étude portant sur l'acétate de leuprolide, les rats mâles immatures ont présenté une dégénérescence tubulaire des testicules, même après une période de rétablissement. Malgré l'absence de rétablissement sur le plan histologique, les mâles traités étaient aussi fertiles que les animaux témoins. En outre, aucune modification histologique

n'a été observée chez les rates à la fin du même protocole. Autant dans le cas des mâles que des femelles, les rejetons des animaux traités ont semblé normaux. L'effet du traitement des parents sur la reproduction des animaux de la génération F1 n'a pas été évalué. La portée clinique de ces résultats n'a pas été établie.

## **Tératologie**

### ***LUPRON DEPOT***

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

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

## RÉFÉRENCES

1. Acien P, Lloret M, Graells M. Prolactin and its response to the luteinizing hormone-releasing hormone thyrotropin-releasing hormone test in patients with endometriosis before, during, and after treatment with danazol. *Fertil Steril* 1989;51(5):774-80.
2. Acien P, Shaw RW, Irvine L, *et al.* CA 125 levels in endometriosis patients before, during and after treatment with danazol or LH-RH agonists. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1989;32(3):241-6.
3. Andreyko JL, Marshall LA, Dumesic DA, Jaffe RB. Therapeutic uses of gonadotropin-releasing hormone analogs. *Obstet Gynecol Survey* 1987;42:1-21.
4. Anonyme. Nafarelin for endometriosis. *Med Lett* 1990;32(825):81-2.
5. Awadalla SG, Friedman CI, Chin NW, Dodds W, Park JM, Kim MH. Follicular stimulation for *in vitro* fertilization using pituitary suppression and human menopausal gonadotropins. *Fertil Steril* 1987;48:811-5.
6. Barbieri RL. Endometriosis 1990. Current treatment approaches. *Drugs* 1990;39(4):502-10.
7. Barbieri RL. Gonadotropin-releasing hormone agonists and estrogen-progestogen replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162(2): 593-5.
8. Barlow DH. Nafarelin in the treatment of infertility caused by endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162(2):576-9.
9. Barnes RB, Scommegna A, Schreiber JR. Decreased ovarian response to human menopausal gonadotropin caused by subcutaneously administered gonadotropin-releasing hormone agonist. *Fertil Steril* 1987;47:512-5.
10. Burry KA, Patton PE, Illingworth DR. Metabolic changes during medical treatment of endometriosis: nafarelin acetate versus danazol. *Am J Obstet Gynecol* 1989;160(6):1454-9.
11. Buttram VC, Reither RC. Uterine leiomyomata: etiology, symptomatology, and management. *Fertil Steril* 1981;36:433-55.
12. Biberoglu KO, Behrman SJ. Dosage aspects of danazol therapy in endometriosis: Short-term and long-term effectiveness. *Am J Obstet Gynecol* 1981;139:645-54.
13. Cann CE, Henzel M, Burry K, Andreyko J, Hansen F, Adamson GD, Trobough G, Henrichs L, Stewart G. Reversible bone loss is produced by the GnRH agonist nafarelin. Dans : *Calcium Regulation and Bone Metabolism. Basic and Clinical Aspects.* Elsevier, Amsterdam, 1987;9:123-7.

14. Cedars MI, Lu JK, Meldrum DR, Judd HL. Treatment of endometriosis with a long-acting gonadotropin-releasing hormone agonist plus medroxyprogesterone acetate. *Obstet Gynecol* 1990;75(4):641-5.
15. Cirkel U, Schweppe KW, Ochs H, *et al.* LH-RH agonist (buserelin): treatment of endometriosis. Clinical, laparoscopic, endocrine and metabolic evaluation. *Arch Gynecol Obstet* 1989;246:139-51.
16. Claesson B, Bergquist C. Clinical experience treating endometriosis with nafarelin. *J Reprod Med* 1989;34(12 Suppl):1025-8.
17. Corbin A. From Contraception to Cancer: A review of the therapeutic applications of LH-RH analogues as antitumor agents. *Yale J Biol Med* 1982;55:27.
18. Corfman RS, Grainger DA. Endometriosis-associated infertility. Treatment options. *J Reprod Med* 1989;34(2):135-41.
19. Crook D, Gardner R, Worthington M, *et al.* Zoladex versus danazol in the treatment of pelvic endometriosis: effects on plasma lipid risk factors. *Horm Res* 1989;32 (Suppl 1):157-60.
20. Crosignani PG, *et al.* Leuprolide in a 3-monthly versus a monthly depot formulation for the treatment of symptomatic endometriosis: a pilot study. *Human reproduction* 1996 Vol. 1, n° 12: pp. 2732-5.
21. Dale PO, Tanbo T, Abyholm T. Endometriosis-associated infertility treated by long-term gonadotropin-releasing hormone agonist administration and assisted fertilization. *J In Vitro Fertil Embryo Transfer* 1990;7(3):180-1.
22. Damewood MD. The role of the new reproductive technologies including IVF and GIFT in endometriosis. *Obstet Gynecol Clin N Am* 1989;16(1):179-91.
23. Dawood MY, Lewis V, Ramos J. Cortical and trabecular bone mineral content in women with endometriosis: effect of gonadotropin-releasing hormone agonist and danazol. *Fertil Steril* 1989;52(1): 21-6.
24. Dawood MY, Spellacy WN, Dmowsky WP, *et al.* A comparison of the efficacy and safety of buserelin vs. danazol in the treatment of endometriosis. Protocole du groupe d'étude 310. *Prog Clin Biol Res* 1990;323:253-67.
25. Dawood MY, Ramos J, Khan-Dawood FS. Depot leuprolide acetate versus danazol for treatment of pelvic endometriosis: changes in vertebral bone mass and serum oestradiol and calcitonin. *Fertil Steril* 1995;63(6):1177-83.

26. Devogelaer JP, Huaux JP, Donnez J, Thomas K. Differential effects of the GnRH agonist buserelin on the axial and the appendicular skeleton at different scanning sites. Preferential loss of trabecular bone. Dans : Actes du symposium international sur l'ostéoporose de 1987, pages 588-91.
27. Dicker D, Goldman GA, Ashkenazi J, *et al.* The value of pre-treatment with gonadotropin releasing hormone (GNRH) analogue in IVF-ET therapy of severe endometriosis. *Hum Reprod* 1990;5(4):418-20.
28. Dlugi AM, Miller JD, Knittle J. Lupron Depot (leuprolide acetate for depot suspension) in the treatment of endometriosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Fertil Steril* 1990;54(3):419-27.
29. Dmowski WP, Radwanska E, Binor Z, Tummon I, Pepping P. Ovarian suppression induced with buserelin or danazol in the management of endometriosis: A randomized, comparative study. *Fertil Steril* 1989;51:395-400.
30. Dodson WC, Hughes CL, Whitesides DB, Haney AF. The effect of leuprolide acetate on ovulation induction with human menopausal gonadotropins in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;65:95-100.
31. Donnez J, Nisolle-Pochet M, Clerckx-Braun F, *et al.* Evaluation of preoperative use of danazol, gestrinone, lynestrenol, buserelin spray, and buserelin implant in the treatment of endometriosis-associated infertility. *Prog Clin Biol Res* 1990;323:427-42.
32. Dupont A, Dupont P, Belanger A, *et al.* Hormonal and biochemical changes during treatment of endometriosis with the luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) agonist [D-TRP6, DES-GLY-NH2(10)] LH-RH Ethylamide. *Fertil Steril* 1990;54(2):227-32.
33. Easterday CL, Grimes DA, Riggs JA. Hysterectomy in the United States. *Obstet Gynecol* 1983;62:203-12.
34. Endometriosis, *Gynecology* 1987; septembre/octobre : 15-26.
35. Erickson LD, Ory SJ. GnRH in the treatment of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin N Am* 1989;16(1):167-77.
36. Fedele L, Bianchi S, Arcaini L, *et al.* Buserelin versus danazol in the treatment of endometriosis-associated infertility. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161(4):871-6.
37. Franssen AM, Kauer FM, Chadha DR, *et al.* Endometriosis: treatment with gonadotropin-releasing hormone agonist buserelin. *Fertil Steril* 1989;51(3):401-8.
38. Fraser HM, Sandow J, Cowen GM, *et al.* Long-term suppression of ovarian function by luteinizing-hormone releasing-hormone agonist implant in patients with endometriosis. *Fertil Steril* 1990;53(1): 61-8.

39. Geisthoevel F, Hils K, Wieacker P, *et al.* Monthly administration of the LH-RH analogue decapeptyl for long-term treatment of ovarian dysfunctions and estrogen-dependent disorders. *Int J Fertil* 1989;34(4):262-70.
40. Glode LM. The biology of GnRH and its analogs. *Urology* 1986;27:16-9.
41. Gold JJ, Josimovich JB. Gynecologic endocrinology. New York: Plenum, 1987;387-9.
42. Henzl MR. Role of nafarelin in the management of endometriosis. *J Reprod Med* 1989;34(12 Suppl):1021-4.
43. Henzl MR, Corson SL, Moghissi K, Buttram VC, Berqvist C, Jacobson J. Administration of nasal nafarelin as compared with oral danazol for endometriosis. A multicentre double-blind comparative clinical trial. *N Engl J Med* 1988;318: 485-9.
44. Henzl MR, Kwei L. Efficacy and safety of nafarelin in the treatment of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162(2):570-4.
45. Henzl MR, Monroe SE. Nafarelin: a new medical therapy for endometriosis. *Prog Clin Biol Res* 1990;323:343-55.
46. Hill GA. Clinical experience in the treatment of endometriosis with GN-RH agonist. *Obstet Gynecol* 1989;44(5):305-7.
47. Hornstein MD, Surrey ES, Weisberg GW and Casino LA. Leuprolide acetate depot and hormonal add-back in endometriosis: a 12-month study. *Obstet Gynecol* 1998;91(1):16-24.
48. Huggins GR, *et al.* Obstetrics and Gynecology. *JAMA* 1990;263(19): 2663-5.
49. Jacobson JB. Effects of nafarelin on bone density. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162(2):591-2.
50. Johansen JS, Riis BJ, Hassager C, Moen M, Jacobson J, Christiansen C. The effect of a gonadotropin-releasing hormone agonist analog (Nafarelin) on bone metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67:701-6.
51. Kennedy SH, Starkey PM, Sargent IL, *et al.* Antiendometrial antibodies in endometriosis measured by an enzyme-linked immunosorbent assay before and after treatment with danazol and nafarelin. *Obstet Gynecol* 1990;75(6):914-8.
52. Kennedy SH, Williams IA, Brodribb J, *et al.* A comparison of nafarelin acetate and danazol in the treatment of endometriosis. *Fertil Steril* 1990;53(6):998-1003.
53. Kettel LM, Murphy AA. Combination medical and surgical therapy for infertile patients with endometriosis. *Obstet Gynecol Clin N Am* 1989;16(1):167-77.

54. Kiesel L, Sandow J, Bertges K, *et al.* Serum concentration and urinary excretion of the luteinizing hormone-releasing hormone agonist buserelin in patients with endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;68(6):1167-73.
55. Lemay A, Dodin DS. Long-term use of the low dose LH-RH analogue combined with monthly medroxy-progesterone administration. *Horm Res* 1989;32(suppl 1):141-5.
56. Lemay A, Maheux R, Faure N, Jean C, Fazekas A. Reversible hypogonadism induced by a luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) agonist (Buserelin) as a new therapeutic approach for endometriosis. *Fertil Steril* 1984;41:863-71.
57. MacLeod TL, Eisen A, Sussman GL. Anaphylactic reaction to synthetic luteinizing hormone-releasing hormone. *Fertil Steril* septembre 1987;48:500-2.
58. Marana R, Muzii L, Muscatello P, *et al.* Gonadotropin releasing-hormone agonist (buserelin) in the treatment of endometriosis - changes in the extent of the disease and in CA-125 serum levels after 6-month therapy. *Br J Obstet Gynecol* 1990;97(11):1016-9.
59. McLachlan RI, Healy DL, Burger HG. Clinical aspects of LHRH analogues in gynaecology: a review. *Br J Obstet Gynecol* 1986;93:431-54.
60. Mettler L. Pathogenesis, diagnosis and treatment of genital endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1989;(suppl 150):31-7.
61. Metzger DA, Luciano AA. Hormonal therapy of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin N Am* 1989;16(1):105-22.
62. Miller JD. Leuprolide acetate for the treatment of endometriosis. *Prog Clin Biol Res* 1990;323:337-41.
63. Muse KN. Cyclic pelvic pain. *Obstet Gynecol Clin N Am* 1990;17(2): 427-40.
64. Oehninger S, Brzynski RG, Muasher SJ, *et al.* *In vitro* fertilization and embryo transfer in patients with endometriosis: impact of a gonadotropin-releasing hormone agonist. *Hum Reprod* 1989;4(5): 541-4.
65. Ohtsuka S, Terakawa N, Shimizu I, *et al.* Studies on GNRH agonist suppression of estrogen production in patients with endometriosis. *Endocrinol Jpn.* 1989;36(4):611-9.
66. Okada H, Heya T, Igari Y, *et al.* One-month release injectable microspheres of leuprolide acetate inhibit steroidogenesis and genital organ growth in rats. *Int J Pharm (Pays-Bas)* 1989;54(3):231-9.
67. Olive DL. Medical treatment: Alternatives to danazol. Dans : Schenken RS, ed. Endometriosis: Contemporary Concepts in Clinical Management. Philadelphie: *JB Lippincott Co.* 1989;189-211.

68. Radwanska E. Management of infertility in women with endometriosis. *Prog Clin Biol Res* 1990;323:209-20.
69. Remorgida V, Anserini P, Croce S, *et al.* Comparison of different ovarian stimulation protocols for gamete intrafallopian transfer in patients with minimal and mild endometriosis. *Fertil Steril* 1990;53(6):1060-3.
70. Riis BJ, Christiansen C, *et al.* Is it possible to prevent bone loss in young women treated with luteinizing hormone-releasing hormone agonists? *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70(4):920-4.
71. Rivlin ME, Miller JD, Krueger RP, *et al.* Leuprolide acetate in the management of urethral obstruction caused by endometriosis. *Obstet Gynecol* 1990;75(3Pt2):532-6.
72. Rock JA. Endometriosis. Overview and future directions. *J Reprod Med* 1990;Obstet Gynecol 35(Suppl 1):76-81.
73. Rolland R, van der Heijden PF. Nafarelin versus danazol in the treatment of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162(2):586-8.
74. Ronnberg L, Koskimies A, Laatikainen T, *et al.* Efficacy of gonadotropin-releasing hormone agonist (buserelin) in the treatment of endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1989;68(1):49-53.
75. Rosen A, Klein M, Beck A. Transdermal oestrogen application a contraindication in therapy of endometriosis with gonadotropin-releasing hormone analogues. *Klin Wochenschr* 1990;68(10):537.
76. Scharla SH, Minne HW, *et al.* Bone mass reduction after estrogen deprivation by long-acting gonadotropin-releasing hormone agonists and its relation to pre-treatment serum concentrations of 1.25-dihydroxyvitamin D3. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70(4):1055-61.
77. Schirock ED. GNRH agonists. *Clin Obstet Gynecol* 1989;32(3):550-63.
78. Seltzer VL, Benjamin F. Treatment of pulmonary endometriosis with a long-acting GNRH agonist. *Obstet Gynecol* 1990;76(5 Part 2):929-31.
79. Shaw RW. Goserelin - depot preparation of LHRH analogue used in the treatment of endometriosis. *Prog Clin Biol Res* 1990;323:383-92.
80. Shaw RW. Nafarelin in the treatment of pelvic pain caused by endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162(2):574-6.
81. Shaw RW. Rationale in use of LHRH analogues in endometriosis. *Horm Res* 1989;32(Suppl 1):110-4.

82. Shaw RW. LHRH analogues in the treatment of endometriosis-comparative results with other treatments. *Baillieres Clin Obstet Gynecol* 1988;2:659-75.
83. Steingold KA, Cedars M, Lu JKH, Randle D, Judd HL, Meldrum DR. Treatment of endometriosis with a long-acting gonadotropin-releasing hormone agonist. *Obstet Gynecol* 1987;69:403-11.
84. Stevenson JC, Lees B, Gardner R, Shaw RW. A comparison of the skeletal effects of goserelin and danazol in pre-menopausal women with endometriosis. *Horm Res* 1989;32(suppl 1):161-3.
85. Surrey ES, Gambone JC, Lu JK, Judd HL. The effects of combining norethindrone with a gonadotropin-releasing hormone agonist in the treatment of symptomatic endometriosis. *Fertil Steril* 1990;53(4):620-6.
86. The Osteoporotic Syndrome - Detection, Prevention, and Treatment, 2<sup>e</sup> édition, Edited LV Avioli, Grune Stratton, Inc., Harcourt Brace Jovanovich, 1987.
87. Townsend DE, Sparkes RS, Balanda MC, McClland G. Unicellular histogenesis of uterine leiomyomata as determined by electrophoresis of G6PD. *Am J Obstet Gynecol* 1970;107:1168-73.
88. Trabant H, Widdra W, deLooze S. Efficacy and safety of intranasal buserelin acetate in the treatment of endometriosis: a review of six clinical trials and comparison with danazol. *Prog Clin Biol Res* 1990;323:357-82.
89. Tummon IS, Pepping ME, Binor Z, Radwanska E, Dmowski WP. A randomized, prospective comparison of endocrine changes induced with intranasal leuprolide or danazol for treatment of endometriosis. *Fertil Steril* 1989;51:390-4.
90. Vickery BH. Comparison of the potential for therapeutic utilities with gonadotropin-releasing hormone agonists and antagonists. *Endocr Rev* 1986;7:115-24.
91. Visscher GE, Robinson RL, Maulding HU, Fong JW, Pearson JE, Argentieri GJ. Biodegradation of and tissue reaction to 50:50 poly (DL-lactide-glycolide) microcapsules. *J Biomed Mater Res* 1985;9:349-65.
92. Wheeler JM, Malinak LR. Combined medical and surgical therapy for endometriosis. *Prog Clin Biol Res* 1990;323:281-8.
93. Wilson D. Leuprolide in endometriosis. *Pharm Ther* 1990;15(7):882,884-5.
94. Zacur HA. Ovulation induction with gonadotropin-releasing hormone. *Fertil Steril* 1985;44:435-47.
95. Zawin M, McCarthy S, Scoutt L, *et al.* Monitoring therapy with a gonadotropin-releasing hormone analog: utility of MR imaging. *Radiology* 1990;175(2):503-6.

96. Zorn JR, Mathieson J, Risquez F, *et al.* Treatment of endometriosis with a delayed release preparation of the agonist D-TRP6-luteinizing hormone-releasing hormone: long-term follow-up in a series of 50 patients. *Fertil Steril* 1990;53(3):401-6.
- 97 Zorn JR, Tanger CH, Roger M, Grenier J, Comaru-Schally AM, Schally AV. Therapeutic hypogonadism induced by a delayed-release preparation of microcapsules of D-Trp-6-Luteinizing hormone-releasing hormone: A preliminary study in eight women with endometriosis. *Int J Fertil* 1987;31:11-27.

## PARTIE III : RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DE LA PATIENTE

### Pr LUPRON DEPOT®

#### Acétate de leuprolide pour suspension à effet prolongé

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

### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

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

- LUPRON DEPOT à 3,75 mg (SR sur 1 mois) et LUPRON DEPOT à 11,25 mg (SR sur 3 mois), sont indiqués dans le traitement de l'endométriose, y compris le soulagement de la douleur et la réduction des lésions d'endométriose.
- On peut prendre LUPRON DEPOT en association avec de l'acétate de noréthindrone (hormonothérapie adjuvante) pour le traitement initial de l'endométriose et pour la prise en charge de la récurrence des symptômes. La durée du traitement initial ou d'un deuxième traitement ne doit pas dépasser six mois.

#### Comment agit ce médicament :

L'endométriose est un trouble gynécologique dans lequel on trouve du tissu endométrial à l'extérieur de l'endomètre. Avec LUPRON DEPOT, on obtient un état semblable à la ménopause en inhibant la sécrétion des gonadotrophines (FSH et LH) par l'hypophyse et en diminuant le taux d'œstrogènes.

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

N'utilisez pas LUPRON DEPOT si :

- Vous êtes allergique à l'acétate de leuprolide, à des nonapeptides semblables (par ex., histreline, desoréline), ou à l'un des ingrédients non médicinaux contenus dans LUPRON DEPOT.
- Vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir.

**Remarque. – Vous devez avoir recours à une méthode de contraception non hormonale pendant votre traitement par LUPRON DEPOT.**

- Vous présentez un saignement vaginal anormal de cause inconnue.
- Vous allaitez.

Votre médecin est le mieux placé pour déterminer si vous êtes exposée à un risque. Respectez ses directives à la lettre et avisez-le si vous rencontrez des difficultés.

#### L'ingrédient médicinal est :

L'acétate de leuprolide

#### Les ingrédients non médicinaux importants sont :

LUPRON DEPOT à 3,75 mg (SR sur 1 mois) renferme également les ingrédients suivants : carboxyméthylcellulose sodique, copolymère des acides DL-lactique et glycolique, D-mannitol, gélatine, acide acétique glacial, polysorbate 80 et eau pour préparations injectables.

LUPRON DEPOT à 11,25 mg (SR sur 3 mois) renferme également les ingrédients suivants : carboxyméthylcellulose sodique, D-mannitol, acide acétique glacial, acide polylactique, polysorbate 80 et eau pour préparations injectables.

#### Les formes posologiques sont :

LUPRON DEPOT se présente en seringues à double compartiment préremplies contenant de l'acétate de leuprolide sous forme de microsphères à libération progressive; le produit doit être reconstitué à l'aide d'un solvant spécial avant d'être administré par injection intramusculaire. LUPRON DEPOT est offert en deux concentrations : 3,75 mg (SR sur 1 mois) et 11,25 mg (SR sur 3 mois).

### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

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

- Vous êtes allergique à l'un des éléments entrant dans la composition du médicament.
- Vous croyez être enceinte.
- Vous prévoyez devenir enceinte.
- Vous avez recours à une méthode de contraception hormonale.

- Vous allaitez.
- Vous avez des antécédents familiaux d'ostéoporose ou vous utilisez régulièrement des produits qui peuvent réduire la masse osseuse, tels que des anticonvulsivants, des corticostéroïdes, de l'alcool et (ou) du tabac. LUPRON DEPOT peut causer l'amincissement de l'os et entraîner un risque supplémentaire chez les patientes qui ont de tels antécédents. Votre médecin pourrait vous prescrire de l'acétate de noréthindrone (hormonothérapie adjuvante) pour réduire l'effet d'amincissement de l'os causé par LUPRON DEPOT.
- Vous avez déjà souffert ou croyez avoir déjà souffert de convulsions, d'épilepsie, de troubles cérébrovasculaires, d'anomalies du système nerveux central ou de tumeur au cerveau.
- Vous prenez un ou d'autres médicaments qui ont été associés à la survenue de convulsions, comme le bupropion et les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (utilisés pour traiter la dépression).

Les signes et les symptômes de l'endométriose peuvent s'aggraver au début du traitement par LUPRON DEPOT.

L'emploi de LUPRON DEPOT dans le traitement de l'endométriose n'est pas recommandé chez les patientes de moins de 18 ans et les femmes de plus de 65 ans.

Il n'est pas recommandé d'utiliser LUPRON DEPOT en monothérapie (seul) pendant plus de six mois. Votre médecin pourrait vous prescrire LUPRON DEPOT en association avec de l'acétate de noréthindrone pour un traitement additionnel de six mois afin de prendre en charge les effets secondaires causés par LUPRON DEPOT.

Si votre médecin vous a prescrit Norlutate<sup>®</sup>, veuillez lire le feuillet RENSEIGNEMENTS POUR LA CONSOMMATRICE de Norlutate.

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aviser votre médecin et votre pharmacien si vous prenez, avez pris ou prévoyez prendre d'autres médicaments, y compris des médicaments en vente libre (contre le rhume, les nausées, etc.).

## UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

### Dose habituelle :

Si vous recevez LUPRON DEPOT à 3,75 mg (SR sur 1 mois), voyez votre médecin **une fois par mois** pour recevoir votre

injection.

Si vous recevez LUPRON DEPOT à 11,25 mg (SR sur 3 mois), voyez votre médecin **une fois tous les trois mois** pour recevoir votre injection.

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

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

### Surdosage :

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

Si vous manquez un rendez-vous et recevez l'injection quelques jours plus tard, cela ne devrait pas nuire aux bienfaits du traitement; toutefois, recevoir les injections de LUPRON DEPOT selon un horaire régulier constitue une partie importante du traitement.

## EFFETS SECONDAIRES : MESURES À PRENDRE

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

Après la première injection de LUPRON DEPOT, votre taux d'œstrogènes va d'abord augmenter, pour ensuite diminuer sur une période de plusieurs semaines.

Les effets secondaires suivants surviennent fréquemment au cours des premières semaines de traitement; ils sont causés par la diminution du taux d'œstrogènes dans l'organisme :

- bouffées de chaleur / sudation;
- troubles gastro-intestinaux;
- baisse de la libido;
- douleurs musculaires ou articulaires;
- sensibilité / douleur aux seins et (ou) vaginite (inflammation du vagin);
- modifications de l'humeur, y compris l'état dépressif;
- maux de tête / migraines;
- nervosité / rythme cardiaque rapide.

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

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

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

		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		
	Douleur vive à la poitrine ou à l'abdomen		✓	
	Troubles de la vision		✓	
Fréquence inconnue (signalé après la commercialisation)	Apparition ou aggravation d'un essoufflement, particulièrement à l'effort; toux sèche/pneumopathie interstitielle (inflammation du tissu pulmonaire)		✓	

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

### COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

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

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

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Fréquent	Maux de tête	✓	
	Bouffées de chaleur / sudation		✓
	Réactions cutanées, incluant réaction au point d'injection		✓
	Vomissements / nausées	✓	
Peu fréquent	Enflure ou engourdissement anormaux des membres		✓
	Convulsions		✓
	Douleur osseuse intense		✓

## DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUÇONNÉS

Vous pouvez déclarer tout effet secondaire soupçonné associé à l'utilisation de produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des trois façons suivantes :

- Remplir une déclaration en ligne au :  
[www.healthcanada.gc.ca/medeffect](http://www.healthcanada.gc.ca/medeffect)
- Appeler sans frais au 1-866-234-2345
- Remplir le Formulaire de déclaration de Canada Vigilance et :
  - le télécopier sans frais au 1-866-678-6789
  - l'envoyer par la poste à :  
Programme Canada Vigilance  
Santé Canada  
I.A. 0701C  
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Vous trouverez des étiquettes préaffranchies, le Formulaire de déclaration de Canada Vigilance et le Guide sur la déclaration des effets secondaires sur le site de MedEffect Canada au [www.healthcanada.gc.ca/medeffect](http://www.healthcanada.gc.ca/medeffect).

*REMARQUE. — Pour obtenir des renseignements relatifs à la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.*

## POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

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

[www.abbott.ca](http://www.abbott.ca)  
ou en communiquant avec les Laboratoires Abbott, Limitée,  
Saint-Laurent (QC) H4S 1Z1 au 1-800-699-9948.

Ce document a été préparé par les Laboratoires Abbott, Limitée.

Dernière révision : 4 octobre 2011.