

MONOGRAPHIE
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

PrLUPRON DEPOT®

acétate de leuprolide pour suspension à effet prolongé

3,75 mg/seringue (libération prolongée [SR] sur 1 mois), 7,5 mg/seringue (libération prolongée [SR] sur 1 mois),

11,25 mg/seringue (libération prolongée [SR] sur 3 mois), 22,5 mg/seringue (libération prolongée [SR] sur 3 mois),

30 mg/seringue (libération prolongée [SR] sur 4 mois)

Seringue à double compartiment préremplie contenant des microsphères lyophilisées stériles pour injection intramusculaire

Analogue de l'hormone de libération des gonadotrophines (Code ATC : L02AE02)

Corporation AbbVie

8401, route Transcanadienne

Saint-Laurent (Québec) H4S 1Z1

Date d'autorisation initiale :

- Puberté précoce d'origine centrale : 26 novembre 1986
- Cancer de la prostate : 11 mars 1999
- Endométriose : 11 mars 1999
- Fibromes utérins : 7 février 2017

Date de révision :

19 mars 2024

Numéro de contrôle de la présentation : 280431

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, CANCER DE LA PROSTATE (seulement)	Janvier 2024
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, TOUTES LES POPULATIONS	Mars 2024

TABLE DES MATIÈRES

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

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ.....	5
1 INDICATIONS.....	5
1.1 Enfants	6
1.2 Personnes âgées	6
2 CONTRE-INDICATIONS	6
3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES.....	7
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	8
4.1 Considérations posologiques.....	8
4.1.1 Puberté précoce d'origine centrale	8
4.1.2 Cancer de la prostate	8
4.1.3 Endométriose.....	8
4.1.4 Fibromes utérins	9
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique.....	9
4.3 Reconstitution.....	11
4.4 Administration	12
4.5 Dose omise.....	13
5 SURDOSAGE	13
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	14
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	15
7.1 Populations particulières	28
7.1.1 Femmes enceintes	28

7.1.2	Femmes qui allaitent	28
7.1.3	Enfants	28
7.1.4	Personnes âgées	28
8	EFFETS INDÉSIRABLES	29
8.1	Aperçu des effets indésirables.....	29
8.1.1	Puberté précoce d'origine centrale	29
8.1.2	Cancer de la prostate	29
8.1.3	Endométriose/fibromes utérins	29
8.2	Effets indésirables observés au cours des études cliniques	30
8.2.1	Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants	37
8.3	Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques	38
8.3.1	Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques – enfants.	40
8.4	Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives	40
8.5	Effets indésirables observés après la commercialisation	42
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	45
9.1	Interactions médicamenteuses graves	45
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	45
9.3	Interactions médicament-comportement	46
9.4	Interactions médicament-médicament	46
9.5	Interactions médicament-aliment	46
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	46
9.7	Interactions médicament-épreuves de laboratoire.....	46
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	47
10.1	Mode d'action	47
10.2	Pharmacodynamie	47
10.2.1	Puberté précoce d'origine centrale	47
10.2.2	Endométriose	48
10.3	Pharmacocinétique	50
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	52

12	PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT	52
	PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	53
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	53
14	ÉTUDES CLINIQUES.....	54
14.1	Études cliniques par indication	54
	Puberté précoce d'origine centrale	54
	Cancer de la prostate	55
	Endométriose.....	64
	Fibromes utérins	78
15	MICROBIOLOGIE.....	84
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	84
	RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS : PUBERTÉ PRÉCOCE D'ORIGINE CENTRALE	88
	RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS : CANCER DE LA PROSTATE	95
	RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTES : GYNÉCOLOGIE	103
	Directives d'utilisation.....	110

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

LUPRON DEPOT (acétate de leuprolide pour suspension à effet prolongé) doit être administré sous la supervision d'un professionnel de la santé.

Puberté précoce d'origine centrale

LUPRON DEPOT à 3,75 mg (SR sur 1 mois) et LUPRON DEPOT à 7,5 mg (SR sur 1 mois) sont indiqués pour :

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

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

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

Cancer de la prostate

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

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

Endométriose

LUPRON DEPOT 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 6 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.

Fibromes utérins

L'administration de LUPRON DEPOT à 3,75 mg (SR sur 1 mois) en concomitance avec un traitement martial est indiquée pour l'amélioration préopératoire des paramètres hématologiques chez des femmes en âge de procréer atteintes d'anémie provoquée par des léiomyomes utérins (fibromes utérins). La durée recommandée du traitement par LUPRON DEPOT à 3,75 mg (SR sur 1 mois) est de 3 mois au maximum.

1.1 Enfants

Selon les données soumises à l'examen de Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de LUPRON DEPOT à 3,75 mg (SR sur 1 mois), à 7,5 mg (SR sur 1 mois), à 11,25 mg (SR sur 1 mois, c'est-à-dire 1 injection de 3,75 mg et 1 injection de 7,5 mg) et à 15 mg (SR sur 1 mois, c'est-à-dire 2 injections de 7,5 mg) ont été établies chez les enfants; par conséquent, Santé Canada a autorisé une indication dans cette population (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).

1.2 Personnes âgées

La majorité des patients étudiés dans le cadre des études cliniques sur LUPRON DEPOT pour le traitement palliatif du cancer de la prostate étaient âgés de 65 ans ou plus. Voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#).

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.

2 CONTRE-INDICATIONS

- LUPRON DEPOT (acétate de leuprolide pour suspension à effet prolongé) est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament, à des nonapeptides semblables, à l'un des ingrédients de la préparation, y compris les ingrédients non médicinaux, ou à l'un des composants du contenant. Des cas isolés d'anaphylaxie ont été signalés. Pour obtenir la liste

complète des ingrédients, veuillez consulter [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).

- LUPRON DEPOT est contre-indiqué chez les femmes enceintes ou qui pourraient le devenir. Quand LUPRON DEPOT a été administré à des lapines à raison de 0,00024, de 0,0024 et de 0,024 mg/kg (de 1/1 200 à 1/12 de la dose chez l'enfant ou de 1/300 à 1/3 de la dose de 3,75 mg chez l'humain) au jour 6 de la gestation, LUPRON DEPOT a occasionné une augmentation, liée à la dose, des anomalies fœtales graves. Des études semblables effectuées chez les rates n'ont pas permis de montrer d'augmentation des anomalies fœtales. On a observé une augmentation de la mortalité fœtale et une diminution du poids des fœtus aux 2 doses les plus élevées de LUPRON DEPOT chez les lapines et à la dose la plus élevée (0,024 mg/kg) chez les rates. La mortalité fœtale est une conséquence logique des modifications des taux hormonaux que suscite ce produit. Ainsi, il est 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.

- On ignore si l'acétate de leuprolide passe dans le lait maternel; LUPRON DEPOT est donc contre-indiqué chez les patientes qui allaitent.
- LUPRON DEPOT est également contre-indiqué chez les patientes atteintes de fibromes utérins ou d'endométriose qui présentent un saignement vaginal anormal d'étiologie inconnue.
- Consulter la monographie de l'acétate de noréthindrone en comprimé à 5 mg pour connaître les contre-indications particulières à l'acétate de noréthindrone pour les patientes atteintes d'endométriose.

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

Cancer de la prostate

LUPRON DEPOT (acétate de leuprolide pour suspension à effet prolongé) doit être prescrit par un médecin qualifié qui a de l'expérience dans l'emploi de l'hormonothérapie dans le traitement du cancer de la prostate. LUPRON DEPOT doit être administré sous la supervision d'un professionnel de la santé. Les effets indésirables suivants sont significatifs du point de vue clinique :

- Augmentation passagère du taux de testostérone accompagnée de symptômes cliniques chez des hommes atteints du cancer de la prostate. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#).
- Ostéoporose. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

LUPRON DEPOT (acétate de leuprolide pour suspension à effet prolongé) doit être administré par un professionnel de la santé.

4.1.1 Puberté précoce d'origine centrale

LUPRON DEPOT à 3,75 mg (SR sur 1 mois) et à 7,5 mg (SR sur 1 mois) administré par voie intramusculaire est conçu de façon à permettre la libération continue de leuprolide pendant 1 mois.

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

Un ou deux mois après le début du traitement ou le changement de la posologie, on doit évaluer l'état de l'enfant au moyen des examens suivants, et ce, quelle que soit la forme pharmaceutique (présentation) utilisée : épreuve de stimulation à la GnRH, dosage des stéroïdes sexuels et stades de Tanner, afin de confirmer le rétrocontrôle négatif. L'évaluation de l'âge osseux doit être effectuée tous les 6 à 12 mois. La dose doit être augmentée jusqu'à ce qu'on ne puisse plus noter de progression du trouble, que ce soit sur le plan clinique et (ou) par les épreuves de laboratoire.

Il est probable que la première dose qui occasionne un rétrocontrôle négatif efficace puisse être maintenue pendant toute la durée du traitement chez la plupart des enfants. Cependant, on ne dispose pas d'assez de données permettant d'établir les ajustements de la posologie pour les patients qui passent dans une catégorie de poids supérieure, après avoir commencé le traitement à un très jeune âge et à des posologies très faibles. On recommande alors de vérifier le rétrocontrôle négatif chez les sujets qui ont manifesté un gain pondéral significatif pendant le traitement.

Il faut envisager l'interruption du traitement par l'acétate de leuprolide avant l'âge de 11 ans chez les filles et de 12 ans chez les garçons (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).

4.1.2 Cancer de la prostate

- LUPRON DEPOT à 7,5 mg (SR sur 1 mois), à 22,5 mg (SR sur 3 mois) et à 30 mg (SR sur 4 mois) administré par voie intramusculaire est conçu de façon à permettre la libération continue de leuprolide pendant 1 mois, 3 mois et 4 mois, respectivement.
- Chez les patients recevant des analogues de la GnRH pour un cancer de la prostate, le traitement est généralement poursuivi après l'apparition d'un cancer de la prostate résistant à la castration. Il convient de consulter les lignes directrices pertinentes.

4.1.3 Endométriose

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.

4.1.4 Fibromes utérins

LUPRON DEPOT à 3,75 mg administré par voie intramusculaire est conçu de façon à permettre la libération continue de leuprolide pendant 1 mois.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Puberté précoce d'origine centrale

La dose de départ recommandée est de 0,3 mg/kg/4 semaines (minimum de 7,5 mg) administrée en une seule injection intramusculaire, après reconstitution du produit à l'aide du solvant spécial. Voir [4.4 Administration](#). La dose de départ dépend du poids de l'enfant, comme il est indiqué dans le tableau ci-dessous.

Poids de l'enfant	Dose mensuelle totale
≤ 25 kg	7,5 mg
> 25 à ≤ 37,5 kg	11,25 mg (c'est-à-dire 1 injection de 3,75 mg et 1 injection de 7,5 mg)
> 37,5 kg	15 mg (c'est-à-dire 2 injections de 7,5 mg)

Lorsque plusieurs injections sont nécessaires pour atteindre la posologie totale souhaitée, elles doivent être administrées en même temps.

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

En raison de différences dans la libération du produit, une dose fractionnée de la préparation à libération prolongée sur 3 mois n'est pas équivalente à une même dose d'une préparation à libération prolongée sur 1 mois et ne doit donc pas être administrée.

Cancer de la prostate

La dose recommandée de LUPRON DEPOT est de 7,5 mg (SR sur 1 mois) administrée en une seule injection intramusculaire 1 fois par mois, après reconstitution du produit à l'aide du solvant spécial. Voir [4.4 Administration](#) et [RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS : CANCER DE LA PROSTATE](#).

La dose recommandée de LUPRON DEPOT est de 22,5 mg (SR sur 3 mois) administrée en une seule injection intramusculaire 1 fois tous les 3 mois (12 semaines), après reconstitution du produit à l'aide du solvant spécial. Voir [4.4 Administration](#) et [RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS : CANCER DE LA PROSTATE](#). En raison de différences dans la libération du produit, une dose fractionnée de la préparation à libération prolongée sur 3 mois n'est pas équivalente à une même dose d'une préparation à libération prolongée sur 1 mois et ne doit donc pas être administrée.

La dose recommandée de LUPRON DEPOT est de 30 mg (SR sur 4 mois) administrée en une seule injection intramusculaire 1 fois tous les 4 mois (16 semaines), après reconstitution du produit à l'aide du solvant spécial. Voir [4.4 Administration](#) et [RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS : CANCER DE LA PROSTATE](#). En raison de différences dans la libération du produit, une dose fractionnée de la

préparation à libération prolongée sur 4 mois n'est pas équivalente à une même dose d'une préparation à libération prolongée sur 1 mois et ne doit donc pas être administrée.

Endométriose

LUPRON DEPOT à 3,75 mg (SR sur 1 mois)	LUPRON DEPOT à 11,25 mg (SR sur 3 mois)
3,75 mg pendant 6 mois (6 injections mensuelles)	11,25 mg pendant 6 mois (1 injection tous les 3 mois)

En raison de différences dans la libération du produit, une dose fractionnée de la préparation à libération prolongée sur 3 mois n'est pas équivalente à une même dose d'une préparation à libération prolongée sur 1 mois et ne doit donc pas être administrée.

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

La dose recommandée de LUPRON DEPOT est de 3,75 mg (SR sur 1 mois) administrée en **une seule injection intramusculaire** 1 fois par mois, après reconstitution du produit à l'aide du solvant spécial. Voir [4.4 Administration](#) et [RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTES : GYNÉCOLOGIE](#). 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 6 mois.

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

La dose recommandée de LUPRON DEPOT est de 11,25 mg (SR sur 3 mois) administrée en **une seule injection intramusculaire 1 fois tous les 3 mois**, après reconstitution du produit à l'aide du solvant spécial. Voir [4.4 Administration](#) et [RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTES : GYNÉCOLOGIE](#). 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 6 mois.

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 songe à 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 6 mois. Il n'est pas recommandé de répéter le traitement au-delà de cette période de traitement additionnelle de 6 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 l'acétate de noréthindrone.

Fibromes utérins

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

La dose recommandée de LUPRON DEPOT est de 3,75 mg (SR sur 1 mois) administrée **1 fois par mois en une seule injection intramusculaire** en concomitance avec un traitement martial quotidien par voie orale pour l'amélioration préopératoire des paramètres hématologiques chez les patientes atteintes de léiomyomes et d'une anémie ferriprive provoquée par des saignements utérins excessifs. La durée recommandée du traitement par LUPRON DEPOT à 3,75 mg est de 3 mois au maximum.

Un supplément de fer doit être administré par voie orale chaque jour. Informer la patiente de la dose quotidienne à prendre.

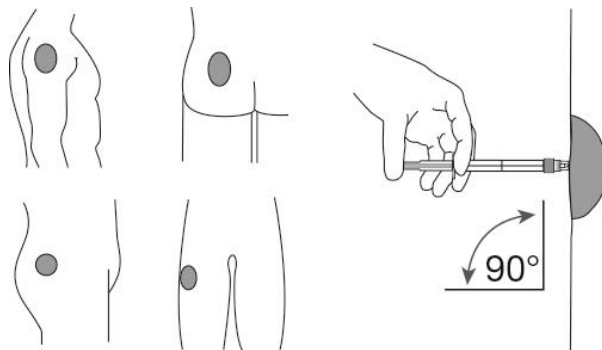
Le supplément de fer peut être choisi parmi les produits qui sont offerts localement. Veuillez consulter la monographie sur le fer de la Direction des produits de santé naturels et sans ordonnance (DPSNSO) et (ou) l'étiquette du produit pour plus de renseignements sur la posologie et l'administration du fer.

4.3 Reconstitution

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 :

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

enfonçant l'aiguille à un angle de 90 degrés dans la région fessière, la face antérieure de la cuisse ou le muscle deltoïde; il faut alterner les points d'injection.



La suspension se dépose très rapidement après la reconstitution; on doit donc administrer LUPRON DEPOT immédiatement après l'avoir reconstitué.

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

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

Veuillez consulter également les Directives d'utilisation.

Bien que la suspension soit stable pendant 24 heures suivant la reconstitution, il faut la jeter si elle n'est pas administrée immédiatement, 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.

4.4 Administration

Comme c'est le cas pour tout produit parentéral, il faut inspecter la solution afin de s'assurer qu'elle ne renferme pas de particules et n'a pas changé de couleur.

LUPRON DEPOT doit être reconstitué avant d'être administré (voir [4.3 Reconstitution](#)).

4.5 Dose omise

Puberté précoce d'origine centrale

Il est important d'injecter le médicament de façon régulière. Il est très important que le produit soit administré toutes les 4 semaines pour que le traitement réussisse. Si une dose est omise ou injectée 1 semaine plus tard, le développement pubertaire de l'enfant pourrait recommencer. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#).

Cancer de la prostate

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

Endométriose/fibromes utérins

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.

5 SURDOSAGE

Pour la prise en charge d'une surdose soupçonnée, veuillez communiquer avec le centre antipoison de votre région.

On ne possède pas d'expérience clinique sur les effets d'un surdosage aigu. Le médicament ayant une toxicité aiguë faible chez l'animal, il est peu susceptible d'entraîner des effets indésirables. On n'a pas observé de différence relativement aux effets indésirables chez des sujets ayant reçu 1 ou 10 mg/jour d'acétate de leuprolide pendant une période allant jusqu'à 3 ans, ou 20 mg/jour pendant une période allant jusqu'à 2 ans.

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

Chez le rat, l'administration sous-cutanée d'une dose unique d'acétate de leuprolide 333 fois supérieure à celle qui est recommandée chez l'enfant (exprimée en fonction du poids corporel) a provoqué la dyspnée, une diminution de l'activité et une tendance excessive à se gratter.

Chez le rat, l'administration sous-cutanée d'une dose environ 133 fois supérieure à celle recommandée chez l'humain (exprimée en fonction du poids corporel) a provoqué la dyspnée, une diminution de l'activité et une irritation au point d'injection. Jusqu'à maintenant, rien n'indique que ce phénomène peut s'observer sur le plan clinique.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

LUPRON DEPOT est offert en 5 concentrations : 3,75 mg (SR sur 1 mois), 7,5 mg (SR sur 1 mois), 11,25 mg (SR sur 3 mois), 22,5 mg (SR sur 3 mois) et 30 mg (SR sur 4 mois).

LUPRON DEPOT à 3,75 mg (SR sur 1 mois), à 7,5 mg (SR sur 1 mois), à 11,25 mg (SR sur 3 mois), à 22,5 mg (SR sur 3 mois) et à 30 mg (SR sur 4 mois) sont offerts en nécessaires uniservices comprenant 1 seringue à double compartiment préremplie avec aiguille de calibre 23 et 1 brochure renfermant les *RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS* propres à chaque indication, ainsi que les *Directives d'utilisation*.

Tableau 1. Formes pharmaceutiques, concentrations, composition et conditionnement pour les préparations à libération prolongée

Voie d'administration	Indication(s)	Forme pharmaceutique et concentration	Fréquences des doses	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants
intramusculaire	<ul style="list-style-type: none"> • Puberté précoce d'origine centrale • Endométriose • Fibromes utérins 	seringue à double compartiment préremplie contenant des microsphères lyophilisées stériles / 3,75 mg (SR sur 1 mois)	tous les mois	carboxyméthylcellulose sodique, copolymère des acides DL-lactique et glycolique, D-mannitol, gélatine, acide acétique glacial et polysorbate 80
	<ul style="list-style-type: none"> • Puberté précoce d'origine centrale • Cancer de la prostate 	seringue à double compartiment préremplie contenant des microsphères lyophilisées stériles / 7,5 mg (SR sur 1 mois)	tous les mois	carboxyméthylcellulose sodique, copolymère des acides DL-lactique et glycolique, D-mannitol, gélatine, acide acétique glacial et polysorbate 80
	<ul style="list-style-type: none"> • Endométriose 	seringue à double compartiment préremplie contenant des microsphères lyophilisées stériles / 11,25 mg (SR sur 3 mois)	1 fois tous les 3 mois	carboxyméthylcellulose sodique, D-mannitol, acide acétique glacial, acide polylactique et polysorbate 80

Voie d'administration	Indication(s)	Forme pharmaceutique et concentration	Fréquences des doses	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants
	<ul style="list-style-type: none"> Cancer de la prostate 	seringue à double compartiment préremplie contenant des microsphères lyophilisées stériles / 22,5 mg (SR sur 3 mois)	1 fois tous les 3 mois	carboxyméthylcellulose sodique, D-mannitol, acide acétique glacial, acide polylactique et polysorbate 80
	<ul style="list-style-type: none"> Cancer de la prostate 	seringue à double compartiment préremplie contenant des microsphères lyophilisées stériles / 30 mg (SR sur 4 mois)	1 fois tous les 4 mois	carboxyméthylcellulose sodique, D-mannitol, acide acétique glacial, acide polylactique et polysorbate 80

Définitions : SR = libération prolongée (*slow release*)

Pendant la fabrication de LUPRON DEPOT, l'acide acétique est éliminé, laissant le peptide leuprolide seul.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

TOUTES LES POPULATIONS

Les mises en garde et précautions suivantes s'appliquent à toutes les populations pour lesquelles le traitement est indiqué au Canada.

Généralités

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 et des symptômes cliniques durant les premiers jours, mais cet effet disparaît quand on poursuit le traitement aux doses appropriées.

Cancérogenèse et mutagenèse

On a réalisé des études de cancérogénicité d'une durée de 2 ans avec des rats et des souris. Chez les rats, on a observé 24 mois après l'administration de fortes doses quotidiennes du médicament par voie sous-cutanée (de 0,6 à 4 mg/kg/jour) une augmentation, liée à la dose, des cas d'hyperplasie et d'adénomes bénins de l'hypophyse. En outre, également chez les rats, on a observé une augmentation significative, mais non liée à la dose, des cas d'adénomes des îlots de Langerhans chez les femelles et

d'adénomes des cellules de Leydig chez les mâles (la plus forte incidence a été observée dans le groupe ayant reçu une faible dose). Chez les souris, l'administration de doses allant jusqu'à 60 mg/kg/jour pendant 2 ans n'a pas provoqué d'anomalies hypophysaires.

On a traité des patients par l'acétate de leuprolide à des doses pouvant atteindre 10 mg/jour pendant une période allant jusqu'à 3 ans et 20 mg/jour pendant 2 ans. Aucun des patients traités n'a accusé de signes d'anomalies hypophysaires.

Dans le cadre d'études de mutagénicité, on a évalué l'acétate de leuprolide à l'aide de systèmes portant sur des bactéries et des mammifères. Ces études n'ont mis en évidence aucune indication d'un potentiel mutagène. Voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#).

Dépendance et tolérance

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

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

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

Réactions d'hypersensibilité

Réactions d'hypersensibilité aiguës

Des réactions d'hypersensibilité aiguës, y compris l'anaphylaxie, ont été signalées durant l'utilisation de LUPRON DEPOT. Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant des antécédents d'hypersensibilité à l'hormone de libération des gonadotrophines (GnRH) ou aux analogues ou agonistes de la GnRH.

Dans le cadre d'études cliniques sur LUPRON DEPOT à 3,75 mg et à 11,25 mg, l'asthme en tant qu'effet indésirable a été signalé chez des patients présentant des antécédents d'asthme, de sinusite et d'allergies environnementales ou d'allergies médicamenteuses. Des symptômes s'apparentant à un processus anaphylactoïde ou asthmatique ont été signalés après la commercialisation du produit.

Réactions d'hypersensibilité retardées

Des réactions d'hypersensibilité retardées, y compris des effets indésirables cutanés sévères comme le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique, ont été signalées très rarement avec le traitement par l'acétate de leuproréline après la commercialisation du produit (voir [8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation](#)). Dès les premiers signes ou symptômes d'une réaction d'hypersensibilité retardée, il faut cesser le traitement par l'acétate de leuproréline et traiter les patients selon les pratiques cliniques en vigueur.

Systeme nerveux

Convulsions

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

Fonction rénale

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

PUBERTÉ PRÉCOCE D'ORIGINE CENTRALE (seulement)

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

Systeme endocrinien et métabolisme

Variations de la densité minérale osseuse

Une variation de la densité minérale osseuse (DMO) peut se produire pendant un état d'hypoandrogénie causée par l'utilisation à long terme de LUPRON DEPOT. Chez les patients présentant d'importants facteurs de risque de diminution du contenu minéral osseux et (ou) de la masse osseuse, tels que des antécédents familiaux d'ostéoporose, une utilisation à long terme de corticostéroïdes ou d'anticonvulsivants ou une surconsommation à long terme d'alcool ou de tabac, l'administration d'acétate de leuprolide peut entraîner un risque supplémentaire. Chez ces patients, il faut évaluer soigneusement le rapport risques-bienfaits avant de commencer le traitement par l'acétate de leuprolide.

La DMO peut diminuer au cours d'un traitement par un agoniste de la GnRH, dont LUPRON DEPOT, chez les enfants présentant une puberté précoce d'origine centrale. Toutefois, après l'arrêt du traitement, l'augmentation subséquente de la masse osseuse est préservée, et le pic de la masse osseuse à la fin de l'adolescence ne semble pas être altéré par le traitement.

Hypogonadisme

L'administration à long terme d'acétate de leuprolide entraîne la suppression de la sécrétion de gonadotrophines hypophysaires et de la production d'hormones sexuelles ainsi que l'apparition de symptômes cliniques d'hypogonadisme. On a constaté que ces changements étaient réversibles à l'arrêt du traitement. Cependant, il n'a pas encore été établi si les symptômes cliniques d'hypogonadisme provoqué étaient réversibles chez tous les patients.

Surveillance et examens de laboratoire

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

Les taux de stéroïdes sexuels peuvent augmenter ou s'élever au-dessus des taux prépubertaires si la dose de leuprolide n'est pas appropriée. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#). Une fois qu'une dose thérapeutique a été établie, les taux des gonadotrophines et des stéroïdes sexuels s'abaisseront pour atteindre les taux prépubertaires.

Système nerveux

Des rapports postcommercialisation ont fait état de convulsions chez des patients recevant des agonistes de la GnRH, dont LUPRON DEPOT. Parmi ces patients, on recensait 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 ISRS. Des cas de convulsions ont également été signalés chez des patients en l'absence des conditions précitées.

Pseudo-tumeur cérébrale/hypertension intracrânienne idiopathique

Des cas de pseudo-tumeur cérébrale, ou hypertension intracrânienne idiopathique, ont été signalés chez des enfants recevant l'acétate de leuprolide. Il convient de surveiller les patients pour déceler les signes et les symptômes de pseudo-tumeur cérébrale, notamment les céphalées, l'œdème papillaire, une vision trouble, une diplopie, une perte de vision, une douleur derrière les yeux ou lors du mouvement des yeux, des acouphènes, des étourdissements et des nausées. Adresser le patient à un ophtalmologiste pour confirmer la présence d'un œdème papillaire. Si la présence d'une pseudo-tumeur cérébrale est confirmée, traiter le patient selon les lignes directrices thérapeutiques établies et cesser définitivement l'utilisation de l'acétate de leuprolide.

Fonctions mentale et psychique

Des manifestations d'ordre psychiatrique ont été signalées chez des patients qui recevaient des agonistes de la GnRH, dont LUPRON DEPOT. Des rapports postcommercialisation obtenus avec cette classe de médicaments font état de symptômes de labilité émotionnelle, tels que pleurs, irritabilité, impatience, colère et agressivité. Il convient de surveiller toute apparition ou aggravation de symptômes psychiatriques pendant le traitement par LUPRON DEPOT (voir [8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation](#)).

CANCER DE LA PROSTATE (seulement)

Veillez voir [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#).

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

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

Appareil cardiovasculaire

On a signalé un risque accru d'infarctus du myocarde, de mort subite d'origine cardiaque et d'accident cérébrovasculaire en association avec l'emploi d'agonistes de la GnRH chez des hommes. Ce risque et tout facteur de risque cardiovasculaire doivent être évalués avec soin avant de choisir un traitement pour un patient atteint du cancer de la prostate. Il faut surveiller l'apparition de signes et symptômes évocateurs d'une maladie cardiovasculaire chez les patients qui reçoivent un agoniste de la GnRH et, le cas échéant, ces derniers doivent être pris en charge selon les pratiques cliniques courantes. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#).

Effet sur l'intervalle QT/QTc

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

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

Systeme endocrinien et métabolisme

Changements métaboliques

Chez les hommes recevant un traitement antiandrogénique, y compris des agonistes de la GnRH, un risque accru de changements métaboliques, tels que l'hyperglycémie, l'hyperlipidémie, une stéatose hépatique non alcoolique et le diabète, a été signalé. Voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#). L'hyperglycémie peut être associée à l'apparition d'un diabète sucré ou à la perte de l'équilibre glycémique chez les patients atteints de diabète. Les patients présentant un risque accru doivent faire l'objet d'une surveillance visant à détecter les signes et les symptômes d'un syndrome métabolique, comprenant les lipides, la glycémie et (ou) l'hémoglobine glyquée (HbA1c) et la fonction hépatique.

Variations de la densité minérale osseuse

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

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

Hypogonadisme

L'administration à long terme d'acétate de leuprolide entraîne la suppression de la sécrétion de gonadotrophines hypophysaires et de la production d'hormones sexuelles ainsi que l'apparition de symptômes cliniques d'hypogonadisme. On a constaté que ces changements étaient réversibles à l'arrêt du traitement. Cependant, il n'a pas encore été établi si les symptômes cliniques d'hypogonadisme provoqué étaient réversibles chez tous les patients.

Diminution de la tolérance au glucose

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

Systeme sanguin et lymphatique

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

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

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

Surveillance et examens de laboratoire

La réponse au traitement par LUPRON DEPOT doit être évaluée en mesurant les taux sériques de la testostérone, de l'antigène prostatique spécifique (APS) et de la phosphatase acide prostatique. Chez la plupart des patients, les taux de testostérone ont augmenté au-delà des valeurs de départ pendant la 1^{re} semaine; à la fin de la 2^e semaine, ils étaient revenus aux valeurs de départ ou à un taux plus faible. Pendant l'étude sur LUPRON DEPOT à 30 mg (SR sur 4 mois), on a observé des taux caractéristiques de la castration en l'espace de 2 à 4 semaines; ces taux ont ensuite été maintenus chez la plupart des patients (45/49) pendant toute la période où ils ont continué à recevoir leurs injections. Voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#).

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

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

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

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

La glycémie et (ou) l'hémoglobine glycosylée (HbA_{1c}) doivent être mesurées périodiquement chez les patients traités par LUPRON DEPOT et encore plus souvent chez les patients atteints de diabète. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#).

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

Fonction mentale et psychique

Comme pour d'autres médicaments de cette classe, des modifications de l'humeur, y compris la dépression, ont été signalées avec LUPRON DEPOT (voir [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques](#)). On a rapporté des idées suicidaires et des tentatives de suicide (voir [8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation](#)). Il convient d'informer les patients de la possibilité de l'apparition ou de l'aggravation d'une dépression pendant le traitement par LUPRON DEPOT.

ENDOMÉTRIOSE/FIBROMES UTÉRINS (seulement)

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.

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, il faut s'assurer que la patiente n'est pas enceinte. Voir [7.1.1 Femmes enceintes](#).

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

Consulter la monographie de l'acétate de noréthindrone en comprimé à 5 mg pour connaître les MISES EN GARDE et les PRÉCAUTIONS relatives à l'emploi de l'acétate de noréthindrone pour les patientes atteintes d'endométriose.

Système endocrinien et métabolisme

Variations de la densité minérale osseuse

Endométriose

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 6 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 [14.1 Études cliniques par indication](#), Endométriose, LUPRON DEPOT à 3,75 mg (SR sur 1 mois), Évaluation clinique dans les études M92-878 et M97-777, Densité minérale osseuse.

Si les symptômes de l'endométriose réapparaissent après le traitement par LUPRON DEPOT et que l'on songe à 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 6 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-bienfaits 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 des gonadotrophines, 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 6 mois par rapport aux valeurs notées avant le traitement.

En ce qui concerne les patientes chez qui l'on a mesuré la densité minérale osseuse moyenne 6 et 12 mois après l'arrêt du traitement, les valeurs de la densité minérale osseuse moyenne n'étaient plus qu'à -2,6 % par rapport à celles notées avant le traitement.

Des études antérieures menées chez des patientes atteintes d'endométriose ont fait appel à la tomodensitométrie. Elles ont montré que, chez les quelques patientes qui ont subi de nouveaux tests à 6 et à 12 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 6 mois ou en présence d'autres facteurs de risque connus 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 2 études sur la densité minérale osseuse de la colonne lombaire après 6 mois et 1 an de traitement, sont présentées au **Tableau 2**.

Tableau 2. Variation moyenne (en %) par rapport aux valeurs de départ de la densité minérale osseuse de la colonne lombaire dans les 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 M92-878)		Étude comparative (étude M92-878)		Étude ouverte (étude M97-777)	
	N	Variation	N	Variation	N	Variation
Semaine 24 ¹	41	-3,2 %	42	-0,3 %	115	-0,2 %
Semaine 52 ²	29	-6,3 %	32	-1,0 %	84	-1,1 %

f.p.j. : fois par jour

1. Comprend les mesures durant le traitement effectuées dans les 2 à 252 jours suivant le 1^{er} jour de traitement.
2. Comprend les mesures durant le traitement effectuées plus de 252 jours suivant le 1^{er} jour de traitement.

On n'a pas établi l'innocuité d'un second traitement par LUPRON DEPOT ni d'un traitement dépassant 6 mois.

Parmi les effets indésirables 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.

Fibromes utérins

On peut s'attendre à ce que l'administration de LUPRON DEPOT à 3,75 mg (SR sur 1 mois) chez les femmes provoque une certaine diminution de la DMO. Toutefois, en raison de la courte durée du traitement (3 mois au maximum) chez les femmes présentant des fibromes utérins qui prévoient subir l'ablation de ces fibromes et du fait que la DMO augmentera après le traitement lorsque le taux de stéroïdes sexuels reviendra à la normale, il est peu probable que le traitement entraîne des conséquences cliniques, telles que des fractures.

Surveillance et examens de laboratoire

Modifications des résultats des épreuves de laboratoire durant le traitement

Enzymes plasmatiques

Endométriose

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

Dans 2 autres études cliniques, chez 6 patientes sur 191 recevant LUPRON DEPOT à 3,75 mg (SR sur 1 mois) 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 de la normale ou plus des taux sériques d'alanine aminotransférase (ALT ou SGPT) ou de gamma-glutamyltransférase (GGT). Cette élévation est apparue après plus de 6 mois de traitement chez 5 des 6 patientes. Aucune n'a été associée à une élévation des taux de bilirubine.

Fibromes utérins

Au cours des études cliniques sur LUPRON DEPOT à 3,75 mg (SR sur 1 mois), 5 patientes (3 %) présentaient après le traitement un taux de transaminases au moins 2 fois plus élevé que le taux initial et au-dessus de la limite supérieure de la normale. Aucune des augmentations observées dans les résultats des épreuves de laboratoire n'a été associée à des symptômes cliniques.

Hématologie

Endométriose

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'a été jugée significative sur le plan clinique.

Fibromes utérins

Chez les patientes traitées par LUPRON DEPOT à 3,75 mg (SR sur 1 mois), même s'il y a eu des baisses moyennes statistiquement significatives de la numération plaquettaire entre le début du traitement et la dernière visite, les dernières mesures du nombre moyen de plaquettes se situaient dans les limites de la normale. Des diminutions du nombre de globules blancs et de neutrophiles ont été observées, mais elles n'étaient pas significatives sur le plan clinique.

Lipides

Endométriose

À leur admission à 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 écart-type) 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 de la 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 de la 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. Par ailleurs, le taux de cholestérol des lipoprotéines de basse densité (LDL) a augmenté au-dessus de la limite supérieure de la 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 2 autres études cliniques, on a évalué LUPRON DEPOT à 3,75 mg (SR sur 1 mois) 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 (SR sur 1 mois) 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 2 études sont résumés dans le **Tableau 3** et le **Tableau 4** qui suivent.

Tableau 3. Variations moyennes (en %) des taux sériques de lipides par rapport aux valeurs de départ à la semaine de traitement 24 dans les études sur l'hormonothérapie adjuvante

	Étude comparative (étude M92-878)				Étude ouverte (étude M97-777)	
	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 ¹	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 %

HDL : lipoprotéines de haute densité; LDL : lipoprotéines de basse densité

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

	Étude comparative (étude M92-878)				Étude ouverte (étude M97-777)	
	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 ¹	Semaine 0	Semaine 24 ¹	Semaine 0	Semaine 24 ¹
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 liés au traitement observés sur les taux sériques de lipides chez les femmes atteintes d'endométriose. On doit, par conséquent, envisager d'évaluer les facteurs de risque cardiovasculaires avant d'amorcer le traitement par LUPRON DEPOT en association avec de l'acétate de noréthindrone.

Fibromes utérins

Chez les patientes traitées par LUPRON DEPOT à 3,75 mg (SR sur 1 mois), des variations moyennes des taux de cholestérol (+11 mg/dL à +29 mg/dL), de cholestérol LDL (+8 mg/dL à +22 mg/dL), de cholestérol HDL (0 à +6 mg/dL) et du rapport LDL/HDL (-0,1 à +0,5) ont été observées dans toutes les études. Dans la seule étude où le taux de triglycérides a été déterminé, l'augmentation moyenne par rapport à la valeur initiale était de 32 mg/dL.

Autres modifications

Endométriose

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.

Fibromes utérins

Des hausses moyennes légères à modérées ont été constatées dans la glycémie et les concentrations d'acide urique, d'azote uréique sanguin, de créatinine, de protéines totales, d'albumine, de bilirubine, de phosphatase alcaline, de LDH, de calcium et de phosphore. Aucune de ces augmentations n'était significative sur le plan clinique.

7.1 Populations particulières

7.1.1 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 omettent 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 omettent 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.

7.1.2 Femmes qui allaitent

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

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de LUPRON DEPOT à 22,5 mg (SR sur 3 mois), à 11,25 mg (SR sur 3 mois) et à 30 mg (SR sur 4 mois) n'ont pas été établies chez l'enfant. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) pour connaître l'innocuité et l'efficacité de LUPRON DEPOT dans le traitement de la puberté précoce d'origine centrale de l'enfant.

L'administration de LUPRON DEPOT à 3,75 mg (SR sur 1 mois) dans le traitement de l'endométriose et des fibromes utérins a été limitée aux femmes de 18 ans ou plus.

7.1.4 Personnes âgées

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

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.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

8.1.1 Puberté précoce d'origine centrale

Une aggravation possible des signes et symptômes au cours des premières semaines de traitement est un sujet d'inquiétude pour les patients qui présentent une puberté précoce d'origine centrale d'évolution rapide. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#).

8.1.2 Cancer de la prostate

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

Cette hausse s'accompagnait parfois d'une aggravation des signes et symptômes et généralement d'une exacerbation de l'ostéalgie. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#). Dans certains cas, à l'insuffisance rénale transitoire s'associaient la confusion mentale, l'arthralgie, des nausées et des vomissements. Dans tous les cas, on a poursuivi le traitement par l'acétate de leuprolide, et les symptômes ont régressé en 1 à 2 semaines.

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

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

8.1.3 Endométriose/fibromes utérins

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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#).

Consulter la monographie de l'acétate de noréthindrone en comprimé à 5 mg pour connaître les effets indésirables relatifs à l'emploi de l'acétate de noréthindrone pour les patientes atteintes d'endométriose.

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.

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante 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 indésirables provenant d'études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

Cancer de la prostate

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

Les effets indésirables généraux suivants, ayant un lien possible ou probable avec les médicaments à l'étude, ont été signalés chez $\geq 5\%$ des patients qui recevaient LUPRON DEPOT à 7,5, 22,5 ou 30 mg dans le cadre des études cliniques. Les réactions qui ont été jugées non liées au médicament ont été exclues.

Tableau 5. Incidence (%) des effets indésirables généraux ayant un lien possible ou probable avec les médicaments à l'étude et signalés chez $\geq 5\%$ des patients qui recevaient LUPRON DEPOT à 7,5 mg (1 injection par mois), LUPRON DEPOT à 22,5 mg (1 injection tous les 3 mois) ou LUPRON DEPOT à 30 mg (1 injection tous les 4 mois)

	LUPRON DEPOT 7,5 mg (SR sur 1 mois) N = 56 (%) Étude M85-097	LUPRON DEPOT 22,5 mg (SR sur 3 mois) ² Patients non orchidectomisés N = 94 (%) Études M91-583 et M91-653	LUPRON DEPOT 30 mg (SR sur 4 mois) Patients non orchidectomisés N = 49 (%) Étude M93-012 ³	LUPRON DEPOT 30 mg (SR sur 4 mois) Patients orchidectomisés N = 24 (%) Étude M93-012 ³
Organisme entier				
Asthénie	3 (5,4)	7 (7,4)	6 (12,2)	1 (4,2)
Syndrome grippal			6 (12,2)	0 (0,0)
Douleur généralisée	4 (7,1)	25 (26,6)	16 (32,7)	1 (4,2)
Céphalées		6 (6,4)	5 (10,2)	1 (4,2)
Réaction au point d'injection		13 (13,8)	4 (8,2)	9 (37,5)
Appareil cardiovasculaire				

	LUPRON DEPOT 7,5 mg (SR sur 1 mois) N = 56 (%) Étude M85-097	LUPRON DEPOT 22,5 mg (SR sur 3 mois) ² Patients non orchidectomisés N = 94 (%) Études M91-583 et M91-653	LUPRON DEPOT 30 mg (SR sur 4 mois) Patients non orchidectomisés N = 49 (%) Étude M93-012 ³	LUPRON DEPOT 30 mg (SR sur 4 mois) Patients orchidectomisés N = 24 (%) Étude M93-012 ³
Bouffées de chaleur/sudation ¹	33 (58,9)	55 (58,5)	23 (46,9)	2 (8,3)
Appareil digestif				
Nausées/vomissements	3 (5,4)			
Troubles gastro-intestinaux		15 (16,0)	5 (10,2)	3 (12,5)
Troubles métaboliques et nutritionnels				
Déshydratation			4 (8,2)	0 (0,0)
Œdème	7 (12,5)		4 (8,2)	5 (20,8)
Appareil locomoteur				
Troubles articulaires		11 (11,7)	8 (16,3)	1 (4,2)
Myalgie			4 (8,2)	0 (0,0)
Système nerveux central/périphérique				
Étourdissements/vertiges		6 (6,4)	3 (6,1)	2 (8,3)
Insomnie/troubles du sommeil		8 (8,5)		
Troubles neuromusculaires		9 (9,6)	3 (6,1)	1 (4,2)
Paresthésie			4 (8,2)	1 (4,2)
Appareil respiratoire				
Dyspnée	3 (5,4)			
Troubles respiratoires		6 (6,4)	4 (8,2)	1 (4,2)
Peau et annexes				
Réaction cutanée		8 (8,5)	6 (12,2)	0 (0,0)
Appareil génito-urinaire				
Atrophie des testicules ¹	3 (5,4)	19 (20,2)		
Impuissance ¹	3 (5,4)	0 (0,0)		
Troubles urinaires		14 (14,9)	5 (10,2)	4 (16,7)

	LUPRON DEPOT 7,5 mg (SR sur 1 mois) N = 56 (%) Étude M85-097	LUPRON DEPOT 22,5 mg (SR sur 3 mois) ² Patients non orchidectomisés N = 94 (%) Études M91-583 et M91-653	LUPRON DEPOT 30 mg (SR sur 4 mois) Patients non orchidectomisés N = 49 (%) Étude M93-012 ³	LUPRON DEPOT 30 mg (SR sur 4 mois) Patients orchidectomisés N = 24 (%) Étude M93-012 ³
--	---	---	--	--

1. Effet physiologique attribuable à la diminution du taux de testostérone.
2. Les effets indésirables signalés avec LUPRON DEPOT à 22,5 mg (SR sur 3 mois) sont tirés de 2 études cliniques.
3. L'étude M93-012 était une étude clinique multicentrique ouverte conçue pour établir le profil pharmacocinétique de LUPRON DEPOT à 30 mg (SR sur 4 mois) à la suite d'une seule injection intramusculaire et pour évaluer l'innocuité de la préparation chez des patients atteints du cancer de la prostate.

Endométriose

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

Au cours de 2 études cliniques comparatives sur l'endométriose comparant LUPRON DEPOT à 3,75 mg (SR sur 1 mois) avec le danazol (800 mg/jour) dans l'une et avec un placebo dans l'autre, les effets indésirables 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 reçu le médicament (**Tableau 6**).

Tableau 6. Effets indésirables ayant une relation possible ou probable avec les médicaments à l'étude et signalés chez 5 % ou plus des patientes qui ont reçu 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

	LUPRON DEPOT à 3,75 mg (SR sur 1 mois) N = 166 (%)	Danazol à 800 mg/jour N = 136 (%)	Placebo N = 31 (%)
	Nombre de rapports (%)		
Appareil cardiovasculaire			
Œdème	12 (7)	17 (13)	1 (3)
Appareil digestif			
Nausées/vomissements	21 (13)	17 (13)	1 (3)
Troubles gastro-intestinaux ¹	11 (7)	8 (6)	1 (3)
Système endocrinien			
Bouffées de chaleur/sudation ¹	139 (84)	77 (57)	9 (29)
Modification des seins, sensibilité/douleur ¹	10 (6)	12 (9)	0 (0)

	LUPRON DEPOT à 3,75 mg (SR sur 1 mois) N = 166 (%)	Danazol à 800 mg/jour N = 136 (%)	Placebo N = 31 (%)
	Nombre de rapports (%)		
Baisse de la libido ¹	19 (11)	6 (4)	0 (0)
Effets androgéniques	22 (13)	44 (32) ²	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)
Appareil locomoteur			
Myalgie ¹	1 (1)	7 (5)	0 (0)
Troubles articulaires ¹	14 (8)	11 (8)	0 (0)
Système nerveux central/périphérique			
Dépression/labilité émotionnelle ¹	36 (22)	27 (20)	1 (3)
Céphalées ¹	53 (32)	30 (22)	2 (6)
Étourdissements	19 (11)	4 (3)	0 (0)
Insomnie/troubles du sommeil ¹	2 (1)	4 (3)	0 (0)
Douleur généralisée	31 (19)	22 (16)	1 (3)
Troubles neuromusculaires ¹	11 (7)	17 (13)	0 (0)
Nervosité ¹	8 (5)	11 (8)	0 (0)
Paresthésies	12 (7)	11 (8)	0 (0)
Système tégumentaire			
Réactions cutanées	17 (10)	20 (15)	1 (3)
Appareil génito-urinaire			
Vaginite ¹	46 (28)	23 (17)	0 (0)
Réactions diverses			
Asthénie	5 (3)	9 (7)	0 (0)
Gain/perte de poids	22 (13)	36 (26)	0 (0)

1. Effet physiologique d'une diminution du taux d'œstrogènes.

2. 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 indésirables qui n'avaient pas été décrits auparavant. Ces effets sont : œdème du visage, agitation, laryngite et otalgie; ils sont mentionnés dans le **Tableau 7**.

Tableau 7. Effets indésirables 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

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

1. Effet physiologique du médicament.

Le **Tableau 8** présente la liste des effets indésirables potentiellement liés au traitement qui ont été observés chez au moins 5 % des patientes, peu importe le groupe de traitement, durant les 6 premiers mois de traitement dans les études cliniques où les patientes ont reçu une injection mensuelle de LUPRON DEPOT à 3,75 mg (SR sur 1 mois) en monothérapie ou en association avec de l'acétate de noréthindrone.

Tableau 8. Effets indésirables liés au traitement survenus chez au moins 5 % des patientes

	Étude comparative (étude M92-878)		Étude ouverte (étude M97-777)
	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 indésirable</i>	50 (98)	53 (96)	126 (93)
Organisme entier			
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)
Appareil cardiovasculaire			
Bouffées de chaleur/sudation	50 (98)	48 (87)	78 (57)
Appareil digestif			
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)
Troubles métaboliques et nutritionnels			
Œdème	0 (0)	5 (9)	9 (7)
Modifications du poids	6 (12)	7 (13)	6 (4)
Système nerveux			
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)
Peau et annexes			
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)

	Étude comparative (étude M92-878)		Étude ouverte (étude M97-777)
	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 (%)
Appareil génito-urinaire			
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 maximal médian 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.

Fibromes utérins

Le **Tableau 9** présente les effets indésirables du médicament qui ont été observés chez au moins 5 % des patientes traitées par LUPRON DEPOT dans le cadre des études cliniques sur les fibromes utérins.

Tableau 9. Effets indésirables liés au traitement survenus chez au moins 5 % des patientes traitées par LUPRON DEPOT pour des fibromes utérins dans le cadre des études M86-034, M86-049, M86-062 et M90-411

Système organique	N (%)	
	LUPRON DEPOT N = 167	Placebo N = 163
Infections et infestations		
Infection vaginale	18 (10,8)	2 (1,2)
Troubles psychiatriques		
Dépression	13 (7,8)	4 (2,5)
Labilité émotionnelle	10 (6,0)	4 (2,5)
Nervosité	8 (4,8)	1 (0,6)
Insomnie	8 (4,8)	1 (0,6)
Troubles du système nerveux		
Céphalées	44 (26,3)	31 (19,0)
Troubles vasculaires		

Système organique	N (%)	
	LUPRON DEPOT N = 167	Placebo N = 163
Vasodilatation	122 (73,1)	28 (17,2)
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif		
Arthralgie	11 (6,6)	6 (3,7)
Troubles généraux et réactions au point d'injection		
Asthénie	13 (7,8)	9 (5,5)
Œdème périphérique	8 (4,8)	2 (1,2)

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants

Au cours de 2 études menées chez des enfants qui présentaient une puberté précoce d'origine centrale, au moins 2 % des patients qui recevaient le produit ont signalé les effets indésirables suivants; selon le médecin traitant, ces effets ont été jugés comme ayant un lien possible ou probable avec le leuprolide (voir le **Tableau 10**). Les réactions qui ont été jugées non liées au médicament ont été exclues.

Tableau 10. Effets indésirables ayant un lien possible ou probable avec le leuprolide et signalés chez au moins 2 % des patients ayant reçu ce médicament

	Nombre de patients N = 421 (%)
Organisme entier	
Douleur généralisée	12 (3)
Céphalées	11 (3)
Réactions au point d'injection, y compris abcès ¹	37 (9)
Appareil cardiovasculaire	
Vasodilatation	9 (2)
Système tégumentaire	
Acné/séborrhée	8 (2)
Éruptions cutanées, y compris érythème polymorphe	12 (3)
Système nerveux	
Labilité émotionnelle	19 (5)
Appareil génito-urinaire	
Vaginite/saignements vaginaux/pertes vaginales	13 (3)

1. La plupart des effets indésirables étaient légers ou modérés.

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Cancer de la prostate

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

LUPRON DEPOT à 7,5 mg (SR sur 1 mois)

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

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

Organisme entier :	hypertrophie de l'abdomen, fièvre;
Appareil cardiovasculaire :	arythmie, bradycardie, insuffisance cardiaque, hypertension, hypotension, varice;
Système nerveux central/périphérique :	anxiété, illusions, dépression, hypoesthésie, diminution de la libido ¹ , nervosité, paresthésie;
Appareil digestif :	anorexie, ulcère duodéal, augmentation de l'appétit, soif/xérostomie;
Système sanguin et lymphatique :	anémie, lymphœdème;
Troubles métaboliques et nutritionnels :	déshydratation, œdème;
Appareil respiratoire :	épistaxis, pharyngite, épanchement pleural, pneumonie;
Organes des sens :	troubles de la vision, amblyopie, sécheresse oculaire, acouphènes;

Appareil génito-urinaire : gynécomastie, impuissance¹, troubles pénien, troubles testiculaires.

1. Effets physiologiques attribuables à la diminution du taux de testostérone.

LUPRON DEPOT à 30 mg (SR sur 4 mois)

Organisme entier :	abcès, blessure accidentelle, réaction allergique, kyste, fièvre, œdème généralisé, hernie, douleur cervicale, néoplasie;
Appareil cardiovasculaire :	fibrillation auriculaire, thrombophlébite profonde, hypertension;
Appareil digestif :	anorexie, éructations, hémorragie gastrointestinale, gingivite, hémorragie gingivale, hépatomégalie, augmentation de l'appétit, obstruction intestinale, abcès périodonta;
Système sanguin et lymphatique :	lymphadénopathie;
Troubles métaboliques et nutritionnels :	cicatrisation anormale, hypoxie, perte de poids;
Appareil locomoteur :	crampes aux jambes, fracture pathologique, ptose;
Système nerveux :	troubles de la pensée, amnésie, confusion, convulsions, démence, dépression, insomnie/troubles du sommeil, baisse de la libido ¹ , neuropathie, paralysie;
Appareil respiratoire :	asthme, bronchite, hoquet, troubles pulmonaires, sinusite, altération de la voix;
Peau et annexes cutanées :	zona, mélanose;
Appareil génito-urinaire :	cancer de la vessie, épидидymite, impuissance ¹ , troubles prostatiques, atrophie des testicules ¹ , incontinence urinaire, infections des voies urinaires.

1. Effets physiologiques attribuables à la diminution du taux de testostérone.

Endométriose et fibromes utérins

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

Les effets indésirables suivants ont été signalés chez moins de 5 % des patientes traitées par LUPRON DEPOT dans le cadre des études sur l'endométriose et les fibromes utérins :

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 et soif;
Système nerveux central/périphérique :	anxiété ¹ , illusions, troubles de la mémoire, insomnie/troubles du sommeil ¹ 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 ¹ et altération du goût;
Appareil génito-urinaire :	dysurie ¹ , lactation et troubles de la menstruation.

1. Effet physiologique d'une diminution du taux d'œstrogènes.

8.3.1 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques – enfants

Au cours de 2 études menées chez des enfants qui présentaient une puberté précoce d'origine centrale, les effets indésirables suivants ont été notés chez moins de 2 % des patients.

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

8.4 Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

Puberté précoce d'origine centrale

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

Voir [9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire](#).

Cancer de la prostate

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

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

LUPRON DEPOT à 7,5 mg (SR sur 1 mois)

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

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

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

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

LUPRON DEPOT à 30 mg (SR sur 4 mois)

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

Voir la section [9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire](#) pour de plus amples renseignements.

Endométriose/fibromes utérins

Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#).

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Puberté précoce d'origine centrale

Des cas isolés d'anaphylaxie ont été signalés. Des symptômes s'apparentant à un processus anaphylactoïde ou asthmatique ont rarement été signalés.

Apoplexie hypophysaire

Au cours de la surveillance postcommercialisation, de rares cas d'apoplexie hypophysaire (syndrome clinique secondaire à un infarctus de l'hypophyse) ont été signalés à la suite de l'administration d'un agoniste de la GnRH. Dans la majorité des cas, on a diagnostiqué un adénome hypophysaire; la majorité des cas d'apoplexie hypophysaire sont survenus dans les 2 semaines suivant l'administration de la 1^{re} dose, certains survenant dans la 1^{re} heure. Dans ces cas, les symptômes d'apoplexie hypophysaire étaient les suivants : maux de tête soudains, vomissements, troubles visuels, ophtalmoplégie, changement de l'état mental et, parfois, collapsus cardiovasculaire. Des soins médicaux immédiats ont été nécessaires.

Manifestations psychiatriques

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

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

Appareil cardiovasculaire :	bouffées de chaleur, hypertension, hypotension, rougeur;
Appareil digestif :	douleurs abdominales, nausées, vomissements;
Système sanguin et lymphatique :	diminution de la numération leucocytaire;
Système nerveux central/périphérique :	convulsions, neuropathie périphérique, pseudo-tumeur cérébrale/hypertension intracrânienne idiopathique, fracture/paralysie spinales;

Troubles du système immunitaire :	réactions d'hypersensibilité aiguës (anaphylaxie, éruptions cutanées, urticaire), syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, dermatite bulleuse, dermatite exfoliative, érythème polymorphe, hyperhidrose, réactions de photosensibilité;
Troubles métaboliques et nutritionnels :	diabète sucré, gain pondéral;
Appareil locomoteur :	symptômes apparentés à la ténosynovite;
Appareil respiratoire :	douleur à la poitrine;
Appareil génito-urinaire :	douleur prostatique;
Réactions diverses :	réactions au point d'injection, incluant douleur, inflammation, abcès stérile, induration et hématome.

Cancer de la prostate

Des cas isolés d'anaphylaxie ont été signalés. Des symptômes s'apparentant à un processus anaphylactoïde ou asthmatique ont rarement été signalés.

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

Apoplexie hypophysaire

Au cours de la surveillance postcommercialisation, de rares cas d'apoplexie hypophysaire (syndrome clinique secondaire à un infarctus de l'hypophyse) ont été signalés à la suite de l'administration d'un agoniste de la GnRH. Dans la majorité des cas, on a diagnostiqué un adénome hypophysaire; la majorité des cas d'apoplexie hypophysaire sont survenus dans les 2 semaines suivant l'administration de la 1^{re} dose, certains survenant dans la 1^{re} heure. Dans ces cas, les symptômes d'apoplexie hypophysaire étaient les suivants : maux de tête soudains, vomissements, troubles visuels, ophtalmoplégie, changement de l'état mental et, parfois, collapsus cardiovasculaire. Des soins médicaux immédiats ont été nécessaires.

Variations de la densité minérale osseuse

Dans la documentation médicale, on décrit des cas de diminution de la densité osseuse survenus chez des hommes ayant subi une orchidectomie ou ayant été traités par un analogue ou agoniste de la GnRH. Au cours d'une étude clinique, 25 hommes atteints d'un cancer de la prostate, dont 12 avaient déjà été traités par l'acétate de leuprolide pendant au moins 6 mois, ont subi des examens de la densité osseuse parce qu'ils se plaignaient de douleur. Les patients du groupe traité par l'acétate de leuprolide ont présenté des valeurs de la densité osseuse moins élevées que les patients du groupe témoin non traités par ce médicament. Une autre étude de cas, portant sur 2 autres hommes, l'un âgé de 64 ans et l'autre de 70 ans, traités par l'acétate de goséréline, a fait état d'un tassement des vertèbres qu'on a attribué à une diminution de la densité minérale osseuse. On peut s'attendre à ce que la castration médicale de longue durée chez l'homme entraîne des effets sur la densité osseuse.

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

Appareil cardiovasculaire :	arrêt cardiaque, hypotension, infarctus du myocarde et mort subite d'origine cardiaque;
Système nerveux central/périphérique :	convulsions, neuropathie périphérique, fracture/paralysie spinales;
Système sanguin et lymphatique :	diminution de la numération leucocytaire;
Système hépatobiliaire :	stéatose hépatique non alcoolique, lésions hépatiques graves (parfois mortelles);
Troubles du système immunitaire :	réactions d'hypersensibilité aiguës (anaphylaxie, éruptions cutanées, urticaire), syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, dermatite bulleuse, dermatite exfoliative, érythème polymorphe, réactions de photosensibilité;
Appareil locomoteur :	symptômes apparentés à la ténosynovite;
Appareil génito-urinaire :	douleur prostatique;
Réactions diverses :	hématome, induration, inflammation, réactions au point d'injection, incluant douleur, abcès stérile;
Appareil respiratoire :	pneumopathie interstitielle, fibrose pulmonaire.

Endométriose/fibromes utérins

Des cas isolés d'anaphylaxie ont été signalés. Des symptômes s'apparentant à un processus anaphylactoïde ou 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 GnRH 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 agoniste de la GnRH. Dans la majorité des cas, on a diagnostiqué un adénome hypophysaire; la majorité des cas d'apoplexie hypophysaire sont survenus dans les 2 semaines suivant l'administration de la 1^{re} dose, certains survenant dans la 1^{re} 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 postcommercialisation font état des manifestations suivantes :

Appareil cardiovasculaire :	hypotension;
Système nerveux central/périphérique :	convulsions, neuropathie périphérique et fracture/paralysie spinales;
Système sanguin et lymphatique :	diminution de la numération leucocytaire;
Système hépatobiliaire :	dysfonctionnement hépatique, lésions hépatiques graves;
Troubles du système immunitaire :	réactions d'hypersensibilité aiguës (anaphylaxie, éruptions cutanées, urticaire), syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, dermatite bulleuse, dermatite exfoliative, érythème polymorphe, réactions de photosensibilité;
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.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicamenteuses graves

Sans objet.

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

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

Consulter la monographie de l'acétate de noréthindrone en comprimé à 5 mg pour connaître les interactions médicamenteuses particulières à l'acétate de noréthindrone pour les patientes atteintes d'endométriose.

9.3 Interactions médicament-comportement

Sans objet.

9.4 Interactions médicament-médicament

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

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

9.5 Interactions médicament-aliment

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

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

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

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

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

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

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

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

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

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

10.2 Pharmacodynamie

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. Ces effets sont réversibles à l'arrêt du traitement. L'effet thérapeutique de l'acétate de leuprolide dans le traitement des tumeurs hormonodépendantes, telles que le cancer de la prostate, fait suite à la diminution du taux des gonadotrophines sériques et des stéroïdes gonadiques.

L'administration prolongée d'acétate de leuprolide empêche le grossissement des tumeurs (tumeurs prostatiques chez des rats Noble et Dunning, tumeurs mammaires provoquées par le 7-12-diméthylbenz[α]-anthracène [DMBA] chez des rates) et entraîne l'atrophie des organes reproducteurs. Certaines études réalisées avec des animaux semblent indiquer que le leuprolide aurait un autre mode 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 de la concentration des stéroïdes gonadiques (testostérone et dihydrotestostérone chez l'homme, œstrone et œstradiol chez la femme non ménopausée). Cependant, l'administration continue de ce médicament réduit le taux de LH et de FSH chez tous les sujets. Chez l'homme, les taux de testostérone diminuent aux taux caractéristiques de la castration; chez la femme non ménopausée, le taux d'œstrogènes devient aussi faible que chez la femme ménopausée. Cette réduction des taux d'hormones stéroïdes se produit de 2 à 4 semaines après le début du traitement et se maintient aussi longtemps qu'on le poursuit. Les taux de testostérone caractéristiques de la castration se sont maintenus jusqu'à 5 ans chez des hommes atteints d'un cancer de la prostate.

10.2.1 Puberté précoce d'origine centrale

Deux études de longue durée portant sur le traitement d'enfants atteints de puberté précoce d'origine centrale ont montré que l'administration d'acétate de leuprolide entraîne une diminution de la sécrétion basale et stimulée de gonadotrophines à des taux prépubertaires. Les taux de testostérone et d'œstradiol sont abaissés à des taux prépubertaires chez les garçons et les filles respectivement, et la réduction des taux de gonadotrophines permettra une croissance et un développement physique et

psychologique normaux. Le processus de maturation naturelle aura lieu lorsque les taux de gonadotrophines reviendront aux taux pubertaires après l'arrêt de l'administration de l'acétate de leuprolide.

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

- **Croissance squelettique** : augmentation mesurable de la taille étant donné que le cartilage de conjugaison ne se soude pas prématurément.
- **Croissance des organes** : retour des organes reproducteurs à leur état prépubertaire.
- **Menstruations** : arrêt des menstruations, si elles sont déclenchées.

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

Au cours d'une étude menée chez 22 enfants qui présentaient une puberté précoce d'origine centrale, on a administré des doses de LUPRON DEPOT toutes les 4 semaines; les concentrations plasmatiques ont été déterminées en fonction du poids, comme le résume le **Tableau 11**.

Tableau 11. Détermination des concentrations plasmatiques de leuprolide en fonction du poids chez des enfants atteints de puberté précoce d'origine centrale

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

É.-T. : écart-type

1. Valeurs moyennes de groupe déterminées à la semaine 4 immédiatement avant l'injection de leuprolide.

Les concentrations plasmatiques aux semaines 12 et 24 étaient semblables aux concentrations correspondantes de la semaine 4.

10.2.2 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 : des fragments de tissu endométrial pourraient être déplacés, pendant une intervention chirurgicale, 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'hypocœstrogénie qui s'ensuit entraîne l'atrophie du tissu endométrial dans l'utérus et à l'extérieur.

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 supprimant ainsi l'axe hypophyso-ovarien.

Chez des femmes volontaires recevant une seule dose 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 4 à 5 semaines avant de s'abaisser progressivement, jusqu'à devenir indécélables 8 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^e jour et la 4^e 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 notés au 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 second 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. Les menstruations ont repris 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 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) tous les 3 mois produira des résultats cliniques semblables à ceux de LUPRON DEPOT à 3,75 mg (SR sur 1 mois) administré mensuellement.

10.3 Pharmacocinétique

Les injections intramusculaires de LUPRON DEPOT à 3,75 mg (SR sur 1 mois), à 7,5 mg (SR sur 1 mois), à 11,25 mg (SR sur 3 mois), à 22,5 mg (SR sur 3 mois) et à 30 mg (SR sur 4 mois) entraînent des concentrations plasmatiques efficaces d'acétate de leuprolide pendant 1, 3 et 4 mois.

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

Absorption

On a administré par injection intramusculaire une dose unique de LUPRON DEPOT à 3,75 mg (SR sur 1 mois) à des volontaires saines adultes. L'absorption du leuprolide a été caractérisée par une hausse initiale de la concentration plasmatique. 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 2 jours après l'administration et se sont relativement maintenues à environ 0,30 ng/mL pendant à peu près 4 à 5 semaines.

On a administré par injection intramusculaire une dose unique de LUPRON DEPOT à 7,5 mg (SR sur 1 mois) à des patients adultes. La concentration plasmatique maximale moyenne du leuprolide atteignait presque 20 ng/mL à 4 heures, puis la concentration a baissé à 0,36 ng/mL à 4 semaines. Toutefois, l'épreuve utilisée pendant l'étude n'a pas permis de distinguer le leuprolide inchangé d'un métabolite inactif. On a rapporté des concentrations plasmatiques indécélables de leuprolide pendant l'administration prolongée de LUPRON DEPOT à 7,5 mg (SR sur 1 mois), mais les taux de testostérone semblaient se maintenir aux taux caractéristiques de la castration.

On a étudié le profil pharmacocinétique de LUPRON DEPOT à 22,5 mg (SR sur 3 mois) chez 23 patients atteints d'un cancer de la prostate qui avaient subi une orchidectomie. Après une injection unique de cette préparation, la concentration plasmatique maximale moyenne du leuprolide atteignait 48,9 ng/mL à 4 heures, puis la concentration a baissé à 0,67 ng/mL à 12 semaines. Le leuprolide semble être libéré à un taux constant après l'atteinte de l'état d'équilibre (au cours de la 3^e semaine après l'injection), ce qui a permis la stabilité des concentrations plasmatiques pendant toute la durée de l'intervalle posologique de 12 semaines. Les concentrations de leuprolide étaient décelables à toutes les mesures chez tous les patients au cours de cette période de 12 semaines. 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 des femmes en bonne santé 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 3 mois), la concentration plasmatique maximale moyenne du leuprolide atteignait 36,3 ng/mL à 4 heures. Il semble que le leuprolide était libéré à un taux constant après l'atteinte de l'état d'équilibre pendant la 3^e 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.

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

Pendant les semaines 3,5 à 16, la concentration plasmatique moyenne du leuprolide était de $0,44 \pm 0,20$ ng/mL (plage : 0,20 à 1,06). Le leuprolide semble être libéré à un taux constant après l'atteinte de l'état d'équilibre (au cours de la 4^e semaine après l'injection), ce qui a permis la stabilité des concentrations plasmatiques pendant toute la durée de l'intervalle posologique de 16 semaines. Toutefois, l'épreuve utilisée pendant l'étude n'a pas permis de distinguer le leuprolide inchangé d'un métabolite principal inactif. L'augmentation initiale des concentrations, suivie de la baisse rapide jusqu'à l'état d'équilibre, était semblable au schéma de libération des autres préparations à libération prolongée.

Chez les adultes, la biodisponibilité du médicament est semblable, qu'il soit administré par voie sous-cutanée ou par voie intraveineuse. L'acétate de leuprolide a une demi-vie plasmatique de 2,9 heures.

Distribution

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

Métabolisme

Chez des volontaires masculins sains, l'administration d'une dose de 1 mg d'acétate de leuprolide en bolus par voie intraveineuse a révélé que la clairance générale moyenne était de 7,6 L/h. La demi-vie d'élimination terminale était d'environ 3 heures, selon un modèle à 2 compartiments.

L'administration à des rats et à des chiens de leuprolide radiomarqué au carbone 14 a montré que le leuprolide était métabolisé en peptides inactifs plus petits, 1 pentapeptide (métabolite I), 2 tripeptides (métabolites II et III) et 1 dipeptide (métabolite IV). Ces fragments peuvent subir un catabolisme ultérieur.

Les concentrations plasmatiques moyennes maximales du principal métabolite (M-I) mesurées chez 5 patients porteurs d'un cancer de la prostate ont été atteintes de 2 à 6 heures après l'administration, et équivalaient à environ 6 % de la concentration maximale de la molécule mère. Une semaine après l'administration, les concentrations plasmatiques moyennes du M-I égalaient environ 20 % des concentrations de leuprolide.

Élimination

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

Populations particulières et états pathologiques

- **Enfants**

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

- **Personnes âgées**

Voir la section [7.1.4 Personnes âgées](#).

- **Sexe**

Aucune différence pharmacocinétique liée au sexe n'a été observée chez les patients adultes lors des études.

- **Polymorphisme génétique**

On ne dispose d'aucune donnée sur le polymorphisme génétique.

- **Origine ethnique**

Aucune différence pharmacocinétique due à la race n'a été observée.

- **Insuffisance hépatique**

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

- **Insuffisance rénale**

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

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver LUPRON DEPOT à 3,75 mg (SR sur 1 mois), à 7,5 mg (SR sur 1 mois), à 11,25 mg (SR sur 3 mois), à 22,5 mg (SR sur 3 mois) et à 30 mg (SR sur 4 mois) entre 15 et 25 °C. Protéger contre 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.

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

12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

Il est très important d'activer le dispositif de sécurité LuproLoc immédiatement après l'injection. Pour ce faire, pousser vers l'avant la flèche du dispositif jusqu'à ce que celui-ci soit entièrement déployé, et qu'un CLIC se fasse entendre. Voir [4.3.2 Reconstitution](#).

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune : acétate de leuprolide

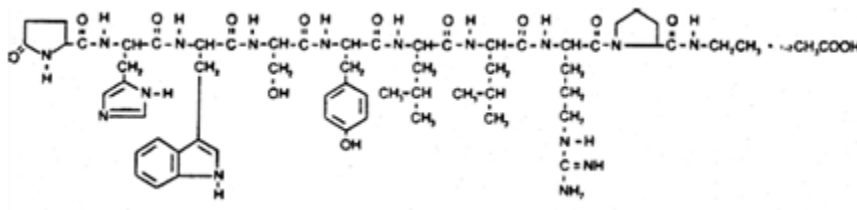
Nom chimique : acétate de 5-oxo-L-prolyl-L-histidyl-L-tryptophyl-L-séryl-L-tyrosyl-D-leucyl-L-leucyl-L-arginyl-N-éthyl-L-prolinamide

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

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

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₅₉H₈₄N₁₆O₁₂ · C₂H₄O₂ 1 209,41 (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.

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Études cliniques par indication

Puberté précoce d'origine centrale

Tableau 12. Résumé des données démographiques lors des études cliniques menées chez des patients atteints de puberté précoce d'origine centrale

N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Plage)	Sexe
M90-516	Étude de phase III multicentrique ouverte	LUPRON DEPOT à 7,5 mg, 11,25 mg ou 15 mg, selon le poids corporel Intramusculaire Arrêt du traitement une fois que l'âge normal pour la puberté est atteint	22	6,9 ans (1,1 à 8,9 ans)	2 G, 20 F

Définitions : G= garçons; F = filles; n = nombre.

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

Tableau 13. Résultats de l'étude M90-516 menée chez des patients atteints de puberté précoce d'origine centrale

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

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

Bien qu'aucune étude n'ait été effectuée chez l'enfant afin d'évaluer la réversibilité complète de la suppression de la fertilité, des études chez les animaux (rats et singes à l'âge prépubère et adulte) portant sur l'acétate de leuprolide et d'autres analogues de l'hormone de libération des gonadotrophines (GnRH ou LH-RH) ont permis de constater un rétablissement fonctionnel de la fertilité. Cependant, à la suite d'une étude portant sur l'acétate de leuprolide, des 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.

Cancer de la prostate

LUPRON

Tableau 14. Résumé des données démographiques lors des études cliniques menées chez des patients atteints du cancer de la prostate

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

1. On a exercé un contrôle rétrospectif des sujets avec le protocole n° 1300 provenant du National Prostatic Cancer Project (NPCP) qui comportait deux volets : DES (diéthylstilbœstrol) et orchidectomie.
2. Comparaison rétrospective des résultats de l'étude M80-036 menée par le NPCP. Les patients ont reçu du DES ou ont subi une orchidectomie.

LUPRON DEPOT

Tableau 15. Résumé des données démographiques lors des études cliniques menées avec LUPRON DEPOT chez des patients atteints du cancer de la prostate

N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Plage)
M85-097	Étude de phase III multicentrique et ouverte	LUPRON DEPOT à 7,5 mg injecté toutes les 4 semaines Intramusculaire 24 semaines	53	--
M91-583	Étude de phase III multicentrique et ouverte	LUPRON DEPOT à 22,5 mg injecté toutes les 12 semaines Intramusculaire Au moins 24 semaines	61 ¹	71 ans (53 à 86 ans)
M91-653	Étude de phase III multicentrique et ouverte	LUPRON DEPOT à 22,5 mg injecté toutes les 12 semaines Intramusculaire Au moins 24 semaines	33 ¹	69 ans (55 à 82 ans)
M93-013	Étude de phase III multicentrique et ouverte	LUPRON DEPOT à 30 mg injecté toutes les 16 semaines Intramusculaire Au moins 32 semaines	49	70 ans (54 à 84 ans)

1. Deux patients (1 dans chaque étude) ont été exclus de l'analyse d'efficacité. Par conséquent, 94 patients ont été étudiés au total.

LUPRON

On a mené 2 études multicentriques comparatives afin d'évaluer l'efficacité, l'innocuité et les effets de l'acétate de leuprolide sur le système endocrinien chez des patients atteints d'un cancer avancé de la prostate (stade D₂).

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

Étude M80-036

La première étude a été menée en mode ouvert chez 118 patients répartis au hasard en deux groupes pour recevoir soit 1 mg, soit 10 mg d'acétate de leuprolide. On a exercé un contrôle rétrospectif des sujets avec le protocole n° 1300 provenant du National Prostatic Cancer Project (NPCP) qui comportait 2 volets : DES et orchidectomie.

Réponse objective

En vue de l'évaluation, on a réparti les sujets en 3 groupes selon le traitement qu'ils avaient reçu antérieurement, comme le montre le tableau suivant, et l'on s'est servi des critères du NPCP pour déterminer la réponse.

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

Un résumé de la durée de la survie dans le cadre de cette étude figure au **Tableau** .

Tableau 16. Résumé de la durée de la survie dans l'étude M80-036 (N = 47)

Semaine du suivi	Décès	Survie	Indéterminé¹
30	1	46	0
60	5	42	0
90	12	34	1
120	22	24	1
150	29	17	1
180	31	15	1
210	32	14	1
240	33	12	2
270	35	9	3
300	36	8	3
330	37	5	5
360	38	4	5
390	38	1	8
Après la dernière donnée (semaine 395)	38	0	9

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

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

Réponse subjective

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

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

Relation dose-réponse

Chez les patients ayant subi une orchidectomie et qui ont reçu 10 mg d'acétate de leuprolide par jour, on a observé un taux de réponses subjectives légèrement plus élevé que chez ceux qui ont reçu 1 mg/jour; la différence n'était cependant pas significative au point de vue statistique. De plus, la réduction du taux de testostérone s'est révélée équivalente dans les 2 groupes.

Évaluation hormonale

Dans les 3 groupes de traitement, les taux plasmatiques de FSH et de LH ont augmenté de façon marquée dans les 4 heures suivant la 1^{re} injection d'acétate de leuprolide. Cependant, à partir du jour 8, les taux de FSH et de LH ont diminué de façon significative dans les 3 groupes.

Les courbes de concentration étaient similaires pour la testostérone (T) et la dihydrotestostérone (DHT). Jusqu'au jour 4, les taux de T et de DHT ont augmenté fortement, tant dans le groupe n'ayant jamais suivi de traitement que dans le groupe antérieurement traité par des hormones, puis ont diminué pour atteindre un minimum à la semaine 2. Ils se sont ensuite maintenus à ce taux (équivalant à celui que l'on observe chez les patients ayant subi une orchidectomie) pour toute la durée du traitement.

Innocuité

Les effets indésirables que l'on a signalés le plus fréquemment étaient les bouffées de chaleur (41 %) et les troubles sexuels (14 %), comme la baisse de la libido et l'impuissance. On a observé des effets cardiovasculaires chez quelques patients. Il est à noter que 3 patients sur 4 souffraient d'une maladie cardiovasculaire avant l'étude. Aucun de ces effets n'a été associé au médicament. On ne connaît pas le lien entre ces effets et le traitement.

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

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

Étude M81-017

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

On s'est servi d'une table de nombres aléatoires pour répartir les sujets en 2 groupes de traitement : l'un recevait l'acétate de leuprolide et l'autre, le diéthylstilbœstrol (DES). Dans les cas où il était évident que la maladie progressait ou que le traitement donnait lieu à des effets indésirables intolérables, on procédait à des permutations croisées.

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

Réponse objective

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

On n'a pas observé de différence significative entre les 2 groupes de traitement dans le temps écoulé avant la reprise de la progression et le temps écoulé avant l'échec du traitement.

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

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

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

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

Un résumé de la durée de la survie pour l'acétate de leuprolide et le DES figure au **Tableau 17**.

Tableau 17. Résumé de la durée de la survie dans l'étude M81-017

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

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

Réponse subjective

Les patients des 2 groupes ont noté une réduction importante de l'ostéalgie et de la prise d'analgésiques. La réponse subjective globale, l'état général, les symptômes urinaires et les sautes d'humeur ne différaient pas entre les deux groupes.

Évaluation hormonale

À la semaine 4, les taux de testostérone et de dihydrotestostérone des 2 groupes avaient atteint les taux caractéristiques de la castration et s'étaient maintenus ainsi pendant toute la durée de l'étude.

Innocuité

Au cours de la première période de traitement, le pourcentage de patients qui ont présenté des effets indésirables différait significativement entre les groupes recevant respectivement le DES et l'acétate de leuprolide. L'incidence de ces effets est indiquée au **Tableau 18**.

Tableau 18. Incidence (en %) des effets indésirables au cours de la 1^{re} période de traitement (199 patients)

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

Étant donné que les patients atteints du cancer de la prostate présentent déjà un risque élevé de thromboembolie et d'autres affections cardiovasculaires en raison de leur âge et de la présence d'une tumeur maligne, l'acétate de leuprolide constitue, par rapport aux œstrogènes, une solution de rechange intéressante.

Efficacité

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

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

LUPRON DEPOT

Étude M85-097

Une étude de phase III, ouverte et multicentrique, a été effectuée chez 56 patients atteints d'un cancer de la prostate n'ayant reçu aucun traitement antérieur pour évaluer la réponse clinique objective et déterminer si LUPRON DEPOT à 7,5 mg (SR sur 1 mois) injecté par voie intramusculaire 1 fois toutes les 4 semaines réduirait les taux de testostérone aux taux caractéristiques de la castration et les maintiendrait à ces taux (≤ 50 ng/dL).

Voici les résultats de cette étude.

Réponse objective

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

Taux de testostérone

Le temps médian écoulé pour arriver aux taux de testostérone caractéristiques de la castration chez 53 patients évaluables était de 21 jours, et les taux de testostérone moyens se situaient dans les limites que l'on obtient avec la castration à la semaine 3 du traitement. Une fois que ces taux ont été atteints, ils se sont maintenus, si les patients recevaient les injections mensuelles au moment prévu. L'évolution de la libération de testostérone au cours des 24 premières semaines de traitement ne différait pas de celle que l'on observait chez les patients recevant une injection sous-cutanée quotidienne de solution d'acétate de leuprolide; lorsqu'une injection était retardée de 7 à 12 jours, les taux de testostérone demeuraient dans les limites caractérisant la castration chez la majorité des patients.

Études M91-583 et M91-653

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

Testostérone sérique

À la suite de la 1^{re} injection d'acétate de leuprolide à libération prolongée, l'augmentation caractéristique du taux moyen de testostérone par rapport à ce qu'il était avant le traitement s'est manifestée au jour 4 et a été suivie d'une baisse constante jusqu'à l'atteinte des taux caractéristiques de la castration à la semaine 3. Le temps médian écoulé pour atteindre les taux caractéristiques de la castration était de 22 jours. La suppression de la production de testostérone a été maintenue tout au long de chaque intervalle posologique de 12 semaines. Une fois que les taux caractéristiques de la castration ont été atteints, le taux moyen de testostérone est demeuré à ces taux tout au long de l'intervalle de 12 semaines.

Comme prévu, des taux élevés de phosphatase alcaline et d'antigène prostatique spécifique (APS) avant le traitement ont reflété la présence de métastases osseuses et l'évolution générale du cancer de la prostate, respectivement. Une baisse et (ou) la normalisation des taux de phosphatase alcaline et d'APS pendant le traitement témoignent de la persistance des métastases osseuses, ou peut-être de leur régression, liée au traitement et (ou) à l'évolution du cancer de la prostate.

Réponse objective

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

Au total, 80 patients (85 %) ont répondu au traitement de façon favorable.

Parmi les 83 % des patients ayant complété les 24 premières semaines de traitement, puis ayant participé à la phase à long terme de l'étude, seulement 17 % se sont retirés de l'étude avant de recevoir la 3^e injection. Quatre patients (4 %) n'ont reçu que la 1^{re} injection, 12 patients (13 %) n'ont reçu que 2 injections et 78 patients (83 %) ont reçu la 3^e injection. Seulement 6 patients se sont retirés de l'étude prématurément en partie à cause d'un effet indésirable. Chez 4 de ces patients, l'effet indésirable n'était pas la principale raison ayant motivé le retrait de l'étude. Un seul patient s'est retiré de l'étude en raison de bouffées de chaleur insupportables qui, selon le chercheur, étaient liées au traitement.

Épreuves de laboratoire

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

Innocuité

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

L'augmentation du taux sérique de testostérone au début du traitement, qui a été observée avec la préparation à injection quotidienne et la préparation à libération prolongée à injection mensuelle, pourrait, en théorie, entraîner une exacerbation passagère des symptômes liés à la maladie cancéreuse, notamment l'ostéalgie. Quarante-six patients (49 %) ont présenté au moins un effet indésirable au cours des 2 premières semaines du traitement. Encore une fois, les bouffées de chaleur étaient l'effet indésirable le plus fréquemment signalé (13 %) pendant cette période. Au total, 7 patients (7 %) ont signalé la survenue d'effets indésirables sévères au cours de cette période.

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

Étude M93-013

Une étude clinique multicentrique, non comparative et ouverte a été menée pour évaluer LUPRON DEPOT à 30 mg (SR sur 4 mois) chez 49 patients atteints d'un adénocarcinome prostatique de stade D₂ (n'ayant jamais été traité). **LeError! Reference source not found. Tableau 15** présente l'organisation de l'étude et les données démographiques des patients. Cette étude avait pour but de déterminer si 1 injection de 30 mg d'acétate de leuprolide dans une suspension à effet prolongé, administrée toutes les 16 semaines, abaisserait les concentrations sériques de testostérone aux taux caractéristiques de la castration (≤ 50 ng/dL) et les stabiliserait à ce taux; l'étude visait également à évaluer l'innocuité de cette forme posologique. Cette étude comportait 2 phases : une phase de traitement initial de 32 semaines et une phase de traitement de longue durée. Pendant les

32 premières semaines de traitement, les concentrations sériques de testostérone ont été mesurées 2 fois par semaine ou toutes les semaines. À la fin de cette phase initiale de 32 semaines, la poursuite du traitement était laissée à la discrétion du chercheur, et les concentrations sériques de testostérone étaient mesurées tous les 4 mois, avant l'injection.

Chez la majorité des patients, les concentrations de testostérone ont augmenté de 50 % ou plus par rapport aux valeurs de départ pendant la première semaine de traitement. Ensuite, la concentration sérique moyenne de testostérone a diminué aux valeurs caractéristiques de la castration dans les 30 jours qui ont suivi la première injection chez 94 % des patients; cette suppression de la testostérone a été observée dans les 43 jours chez tous les 49 patients, pendant la phase de traitement initial de 32 semaines. L'intervalle médian entre les injections était de 112 jours. À la semaine 16, 1 patient a présenté une reprise de la libération de testostérone (2 mesures successives indiquant une concentration de testostérone supérieure à 50 ng/dL, après avoir déjà atteint les taux caractéristiques de la castration). Chez ce patient, la concentration sérique de testostérone a augmenté de façon passagère au-dessus des valeurs caractéristiques de la castration après la 2^e injection de leuprolide à effet prolongé (semaine 16), mais elle est revenue aux taux caractéristiques de la castration à la semaine 18. Aucun effet indésirable n'a été associé à cette élévation du taux sérique de testostérone. Un second patient a présenté une augmentation du taux de testostérone à la semaine 17; le taux a diminué aux valeurs caractéristiques de la castration à la semaine 18 et y est demeuré jusqu'à la semaine 32. Pendant la phase de traitement de longue durée, 2 patients ont présenté des élévations du taux de testostérone, dans les 2 cas à la semaine 48. Le taux de testostérone a baissé de nouveau aux taux caractéristiques de la castration à la semaine 52 dans le cas de 1 patient. L'autre patient a abandonné l'étude à la semaine 48 à cause de la progression du cancer.

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

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

Endométriose

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 (acétate de leuprolide pour suspension à effet prolongé) à 3,75 mg (SR sur 1 mois) chez des patientes atteintes d'endométriose. L'étude M86-031 a comparé LUPRON DEPOT à un placebo, et l'étude M86-039, au danazol, qui est un

médicament actif. Les études ont été menées dans un total de 23 centres, et 11 chercheurs ont participé aux 2 études. On avait prévu un échantillonnage de 60 sujets pour l'étude M86-031 (30 pour LUPRON DEPOT et 30 pour le placebo) et de 250 sujets pour l'étude M86-039 (125 pour LUPRON DEPOT et 125 pour le danazol).

Un total de 333 patientes dans 23 centres ont participé aux 2 études.

L'étude M86-031 comptait 63 sujets, et l'étude M86-039, 270.

Le **Tableau 19** 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 19. Nombre de patientes ayant participé à 2 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 M86-031 et M86-039)

Étude	Nombre de chercheurs	Sujets admis			Sujets évaluable		
		LUPRON DEPOT	Placebo	Danazol	LUPRON DEPOT	Placebo	Danazol
M86-031	12	32	31	--	28	24	--
M86-039	22	134	--	136	128	--	125
Total	23 ¹	166	31	136	156	24	125

1. Onze chercheurs ont inscrit des patientes dans les 2 études.

Un total de 166 patientes ont reçu LUPRON DEPOT dans les études M86-031 et M86-039. De ce nombre, 153 ont participé à l'étude complète d'une durée de 6 mois, et 13 se sont retirées avant la fin de l'étude et ont été traitées pendant 1 à 6 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 4 semaines).

Le **Tableau 20** présente un résumé de l'organisation des études et des données démographiques des patientes.

Tableau 20. Résumé des données démographiques lors des études cliniques menées chez des patientes atteintes d'endométriose

N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Plage)	Sexe
M86-031	Étude de phase III multicentrique, 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

N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Plage)	Sexe
M86-039	Étude de phase III multicentrique, 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
M92-878	Étude de phase III multicentrique, 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
M97-777	Étude de phase IV multicentrique, avec groupe unique, 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 : f.p.j. = fois par jour; n.d. = non disponible.

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 M92-878 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 M97-777 était une étude multicentrique ouverte avec un groupe unique, menée à titre de prolongation de l'étude M92-878 dans 24 centres avec un échantillonnage prévu de 135 patientes. Les 2 études comportaient une période de traitement de 52 semaines avec une période de suivi de 24 mois (étude M92-878) ou de 12 mois (étude M97-777) après la fin du traitement.

Le principal objectif des études M92-878 et M97-777 était de comparer l'efficacité du traitement continu par l'acétate de noréthindrone à 5 mg administré par voie orale en association avec LUPRON DEPOT et du traitement par LUPRON DEPOT en monothérapie chez des patientes atteintes d'endométriose.

Un total de 242 patientes ont été inscrites dans les études M92-878 et M97-777 afin de recevoir LUPRON DEPOT en monothérapie (51 patientes) ou en association avec de l'acétate de noréthindrone à 5 mg (191 patientes). Le **Tableau 21** présente le résumé des sujets qui ont été inscrits dans chaque étude ainsi que de ceux qui ont pu faire l'objet d'une évaluation (de l'efficacité du produit).

Tableau 21. Nombre de patientes inscrites dans les études M92-878 et M97-777

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
M92-878	26	51	55	32	31
M97-777	24	--	136	--	82
Total	44 ¹	51	191	32	113

1. Six chercheurs ont inscrit des patientes dans les 2 études.

Des 51 patientes 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.

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

Voici les résultats des études :

Évaluation clinique dans les études M86-031 et M86-039

À chacune des visites, on a évalué la dysménorrhée, les douleurs pelviennes non menstruelles et la dyspareunie (par un interrogatoire de la patiente). Les symptômes ont été évalués de la façon suivante : absents, légers, modérés ou sévères. Les chercheurs se sont aussi servis de l'utilisation des analgésiques pour les aider à évaluer l'importance des douleurs pelviennes. À chacune des visites mensuelles dans l'étude comparative avec placebo et toutes les 12 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). La sensibilité pelvienne et l'induration ont été évaluées de la façon suivante : absente, légère, modérée ou sévère; quant à la taille des ovaires, elle était normale, 2 fois la taille normale ou encore 3 fois ou plus 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. 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 « sévère » 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 2 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 22** résume les changements observés à 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 22. Résumé des changements observés à 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 %
Atténuation	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 23** résume les changements observés à 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 23. Résumé des changements observés à 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 %
Atténuation	86/118 = 73 %	63/86 = 73 %	9/21 = 43 %

Dyspareunie

Les patientes qui ont reçu LUPRON DEPOT dans les 2 études ont présenté une légère diminution ou aucun changement comparativement aux valeurs de départ à chaque visite. Le **Tableau 24** résume les changements observés à 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 24. Résumé des changements observés à 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 %
Atténuation	42/72 = 58 %	41/58 = 71 %	3/10 = 30 %

Sensibilité pelvienne

Les patientes qui ont reçu LUPRON DEPOT dans les 2 études ont présenté une diminution de la gravité de la sensibilité pelvienne à chaque visite. Le **Tableau 25** résume les changements survenus au chapitre de la sensibilité pelvienne à la visite finale dans les 2 études, comparativement aux valeurs de départ.

Tableau 25. Changements survenus au chapitre de 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 %
Atténuation	89/117 = 76 %	55/70 = 79 %	7/21 = 33 %

Induration

Au début de chacune des 2 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 ayant reçu 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 2 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 fil du temps ou rester stable. Seulement 2 patientes qui ont reçu le placebo présentaient une hypertrophie des ovaires au départ.

Menstruations

On considère que les menstruations sont supprimées si aucun saignement de type menstruel ne survient pendant plus de 60 jours (du jour de la 1^{re} injection ou du 1^{er} jour d'un saignement semblable à la menstruation jusqu'au 1^{er} jour du saignement semblable suivant ou jusqu'à la fin de l'étude).

Dans l'étude avec placebo, les menstruations ont été supprimées chez toutes les patientes qui ont reçu LUPRON DEPOT (100 %) et chez 1 patiente qui a reçu le placebo (4 %). Une fois supprimées, les menstruations ne sont pas réapparues pendant toute la durée de l'étude, sauf chez 3 patientes qui ont reçu LUPRON DEPOT.

Dans l'étude comparative avec médicament actif, les menstruations ont été supprimées 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 1 patiente qui a reçu LUPRON DEPOT et chez 5 qui ont pris le danazol. Les menstruations ont été complètement supprimées 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 aux menstruations avant la suppression de ces dernières apparaît au

Tableau 26.

Tableau 26. Nombre de saignements semblables aux menstruations avant la suppression de ces dernières 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 supprimées, les menstruations ne sont pas réapparues pendant toute la durée de l'étude, sauf chez 8 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 approchaient ($< 1,5$ 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 comparative 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 comparative avec placebo, 98 % des patientes ont pris des analgésiques contre la douleur, comparativement à 78 % dans l'autre étude. Les médicaments le plus souvent utilisés contre la douleur étaient des analgésiques légers ou non narcotiques.

Effets indésirables

Les 333 patientes qui ont participé aux 2 études ont aussi participé à une analyse des effets indésirables.

Des effets indésirables 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 reçu le placebo. Les effets indésirables le plus souvent signalés dans tous les groupes étaient la vasodilatation (bouffées de chaleur); la fréquence de cet effet indésirable 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 reçu le placebo.

Chez les patientes qui ont fait état de vasodilatation, 87 % ont indiqué qu'elle était légère ou modérée; cependant, 32 dans le groupe LUPRON DEPOT, 9 dans le groupe danazol et 1 dans le groupe placebo ont mentionné qu'elle était sévère. La vasodilatation est apparue en moyenne 29 jours et 35 jours après le début du traitement chez les patientes qui ont reçu LUPRON DEPOT et chez celles qui ont pris le danazol, respectivement. 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 indésirables 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 indésirables étaient surtout légers ou modérés.

Dans le groupe qui a pris le danazol, les effets indésirables les plus fréquents 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 reçu le placebo, l'effet indésirable le plus fréquent était la vasodilatation (29 %). Les seuls effets indésirables de fréquence supérieure à 5 % dans ce dernier groupe étaient les céphalées (10 %) et l'insomnie (7 %).

Dans l'étude comparative avec placebo, la différence de fréquence entre les 2 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 indésirables signalés chez plus de 5 % des patientes qui ont reçu LUPRON DEPOT sont apparus dans les 2 premiers mois du traitement. Sur un total de 530 manifestations initiales de ces

effets indésirables, on en a noté 49 % (n = 262) durant le 1^{er} mois du traitement et 72 % au cours des 2 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 indésirables signalés dans les études avaient un lien possible ou probable avec le traitement.

Parmi les patientes qui ont reçu LUPRON DEPOT, 8 ont mis fin prématurément à leur participation par suite d'effets indésirables. En tout, 19 patientes (8 dans le groupe LUPRON DEPOT, 10 dans le groupe danazol et 1 dans le groupe placebo) ont ainsi interrompu leur participation aux études à cause d'effets indésirables.

Le **Tableau 27** résume la durée du traitement des patientes qui ont interrompu leur participation.

Tableau 27. Durée du traitement des patientes qui ont interrompu 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

Densité minérale osseuse

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 2 moments chez les patientes ayant reçu LUPRON DEPOT dans les 2 études a révélé que 115 patientes présentaient une diminution moyenne de 4,2 % à la fin du traitement. Cette diminution était significative à l'intérieur de ce groupe ($p < 0,001$) et concorde avec les données qui ont été publiées relativement aux effets d'autres agonistes de la GnRH sur la densité minérale osseuse.

Lorsqu'on a comparé LUPRON DEPOT avec le danazol, les diminutions moyennes de la densité minérale osseuse enregistrées dans le groupe recevant LUPRON DEPOT étaient modérées, tandis que dans le groupe recevant le danazol, on a plutôt observé une augmentation moyenne de la densité minérale

osseuse 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 par le danazol peut, quant à lui, avoir des effets androgéniques, comme une augmentation de la masse osseuse.

Évaluation clinique dans les études M92-878 et M97-777

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 1^{re} année du 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 1^{re} 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 1^{re} 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 ($p < 0,001$). En général, ces améliorations étaient statistiquement significatives à compter de la semaine 4 et se sont maintenues pendant la période de traitement de 52 semaines. Le **Tableau 28** 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 28. 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 M92-878 et M97-777)

Paramètre	Groupe de traitement	Début n/N (%)	Visite finale de la période de traitement 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 2 groupes à toutes les visites dès la semaine 4 ($p < 0,001$) 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 2 groupes de traitement : 8,40 pg/mL pour le groupe de résultats combinés LUPRON DEPOT en association avec de l'acétate de noréthindrone et 15,59 pg/mL pour le groupe LUPRON DEPOT en monothérapie.

Suppression des menstruations

On considère que les menstruations sont supprimées si aucun saignement de type menstruel ne survient pendant plus de 60 jours (du jour de la 1^{re} injection ou du 1^{er} jour d'un saignement semblable à la menstruation jusqu'au 1^{er} jour du saignement semblable suivant ou jusqu'à la fin de l'étude). Le **Tableau 29** 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 29. Suppression des menstruations 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) ¹
Suppression maintenue jusqu'à la fin du traitement, n/N (%)	41/47 (87)	132/174 (76) ¹

1. Résultats combinés des études M92-878 et M97-777.

Efficacité

Les 2 études comparatives (avec placebo et avec médicament actif) ont prouvé que LUPRON DEPOT était sûr 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 indésirables androgéniques souvent associés au traitement par le danazol.

D'après les résultats des études M92-878 et M97-777, l'emploi d'acétate de noréthindrone à 5 mg 1 f.p.j., lorsqu'il est comparé à LUPRON DEPOT en monothérapie, 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 6 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 produire 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.

Effets indésirables

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 signalé au moins un effet indésirable pendant la période de traitement. Les effets indésirables 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 M92-878, 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 30** résume les effets indésirables 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 30. Effets indésirables 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 M92-878 LUPRON DEPOT N = 51		Études M92-878 et M97-777 combinées LUPRON DEPOT + acétate de noréthindrone à 5 mg N = 191	
	N	%	N	%
Bouffées de chaleur/sudation	50	98	136	71 ¹
Céphalées/migraine	34	67	98	51
Nausées/vomissements	15	29	37	19
Œdème	0	0	21	11 ²
Insomnie/troubles du sommeil	16	31	38	20
Effets androgéniques	2	4	29	15 ²
Vaginite	12	24	24	13

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

Le risque global d'effets indésirables lié au traitement par l'acétate de noréthindrone associée à LUPRON DEPOT est minime. Les effets indésirables qui sont observés selon un schéma bien caractéristique chez les patientes traitées par LUPRON DEPOT ou d'autres agonistes de la GnRH 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 GnRH. Bien que l'incidence des bouffées de chaleur soit grandement réduite, comparativement avec le traitement par LUPRON DEPOT en monothérapie, cet effet indésirable demeure celui dont la prévalence est la plus élevée.

Densité minérale osseuse

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 LUPON DEPOT en association avec de l'acétate de noréthindrone ont été comparées à celles du groupe LUPRON DEPOT en monothérapie de l'étude M92-878. Aucune différence statistiquement significative dans les valeurs moyennes de la densité minérale osseuse entre les 2 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 2 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 31** 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 M92-878.

Tableau 31. 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 % ¹	29	-6,3 % ¹
LUPRON DEPOT + acétate de noréthindrone à 5 mg 1 f.p.j.	157	-0,2 % ²	116	-1,0 % ¹²

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

2. Différence intergroupe statistiquement significative ($p < 0,001$), dans chaque étude et dans les 2 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 indésirables observés chez les patientes qui ont participé aux 4 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 M92-878 et M97-777, on a observé une diminution minimale 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

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 6 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 et de LUPRON DEPOT a permis de réduire la prévalence et la gravité des effets indésirables 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)

Dans 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 jour 4 et la semaine 4 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 ≤ 20 pg/mL chez toutes les femmes moins de 4 semaines après l'injection, et s'est maintenu à ≤ 40 pg/mL chez 80 % des femmes jusqu'à la fin de l'intervalle posologique de 12 semaines; à ce moment, 2 des femmes présentaient un taux d'œstradiol dans la plage de 40 à 50 pg/mL. Quatre autres femmes ont présenté au moins 2 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 1^{er} mois et chez 100 % pendant le 2^e 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 1^{er} mois suivant l'injection, et plus tard, par quelques-unes. Les menstruations ont repris 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 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) tous les 3 mois produira des résultats cliniques semblables à ceux de LUPRON DEPOT à 3,75 mg (SR sur 1 mois) administré mensuellement.

Fibromes utérins

L'innocuité et l'efficacité de l'acétate de leuprolide ont été évaluées chez 309 femmes adultes présentant des fibromes utérins recrutées dans 1 étude pivot (étude M90-411) et 128 autres patientes recrutées dans 3 études justificatives (études M86-034, M86-049 et M86-062).

L'étude M90-411 était une étude de phase III, multicentrique, stratifiée, à répartition aléatoire, à double insu et à groupes parallèles comportant une période de traitement de 12 semaines et un suivi de 6 mois (**Tableau 32**). Dans cette étude, 2 doses d'acétate de leuprolide (7,5 mg [non approuvée pour l'indication relative aux fibromes utérins] et 3,75 mg) administrées en concomitance avec du fer ont été évaluées comparativement à un placebo en concomitance avec du fer dans le traitement préopératoire de l'anémie provoquée par des fibromes utérins. Les sujets ont été recrutés et stratifiés selon leur état hématologique au départ (hématocrite \leq 28 % et $>$ 28 %).

Les études justificatives comparatives avaient un plan, un nombre de sujets et une durée de traitement (24 semaines) semblables et ont permis d'évaluer l'innocuité et l'efficacité de l'acétate de leuprolide à 3,75 mg comparativement à un placebo chez des femmes qui présentaient des fibromes utérins se prêtant à une intervention chirurgicale.

Tableau 32. Résumé des études cliniques comparatives appuyant l'innocuité et l'efficacité de l'acétate de leuprolide chez des patientes présentant des fibromes utérins

N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets par groupe admis/ayant terminé (n)	Âge moyen (Plage) ¹
M90-411	Étude de phase III multicentrique, avec groupes parallèles, stratifiée, à répartition aléatoire et à double insu	AL à 7,5 mg ³ + fer AL à 3,75 mg + fer Placebo + fer AL et placebo administrés par voie intramusculaire à intervalles de 4 semaines, comprimés de fer administrés par voie orale 2 ou 3 fois par jour ² Période de traitement de 12 semaines et suivi de 6 mois	AL à 7,5 mg ³ + fer : 107/104 AL à 3,75 mg + fer : 104/93 Placebo + fer : 98/84	AL à 7,5 mg ³ + fer : 39,1 (26 à 52) ans AL à 3,75 mg + fer : 39,4 (23 à 50) ans Placebo : 39,2 (23 à 51) ans
M86-034	Étude de phase III multicentrique, avec groupes parallèles, à répartition aléatoire et à double insu menée dans un seul centre	AL à 3,75 mg Placebo Intramusculaire 1 fois par mois 24 semaines	AL : 20/17 Placebo : 20/17	AL : 41,1 (29 à 53) ans Placebo : 39,3 (29 à 49) ans

N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets par groupe admis/ayant terminé (n)	Âge moyen (Plage) ¹
M86-049	Étude de phase III multicentrique, avec groupes parallèles, à répartition aléatoire et à double insu	AL à 3,75 mg Placebo Intramusculaire 1 fois par mois 24 semaines	AL : 22/20 Placebo : 22/10	AL : 36,5 (25 à 47) ans Placebo : 35,0 (28 à 45) ans
M86-062	Étude de phase III multicentrique, avec groupes parallèles, à répartition aléatoire et à double insu	AL à 3,75 mg Placebo Intramusculaire 1 fois par mois 24 semaines	AL : 21/20 Placebo : 23/10	AL : 34,5 (28 à 47) ans Placebo : 33,0 (20 à 44) ans

Définition : AL = acétate de leuprolide

1. Âge au début de l'étude des sujets chez lesquels l'efficacité était évaluable.
2. Comprimés de sulfate ferreux à 525 mg 2 fois par jour ou en cas d'apparition d'une intolérance au sulfate ferreux, comprimés de gluconate ferreux à 324 mg 3 fois par jour.
3. La dose de 7,5 mg n'est pas approuvée pour l'indication relative aux fibromes utérins.

Description des études cliniques

Dans les études comparatives de phase III, 255 (93,1 %) des 274 sujets répartis au hasard pour recevoir l'acétate de leuprolide ont terminé la période de traitement comparativement à 122 (74,8 %) des 163 sujets répartis au hasard pour recevoir le placebo. Au total, 248 sujets traités par l'acétate de leuprolide et 141 recevant le placebo ont été inclus dans les évaluations de l'efficacité.

Dans l'étude M90-411, le principal paramètre d'évaluation de l'efficacité était la variation des paramètres hématologiques entre le début et chacune des visites mensuelles (semaines 4, 8 et 12) ainsi que la visite finale. La réponse au traitement était définie comme une augmentation du taux d'hémoglobine de 2 g/dL ou plus et (ou) une augmentation de l'hématocrite de 6 % ou plus. Étant donné que les sujets pouvaient satisfaire à ces critères et souffrir quand même d'anémie, des seuils absolus ont également été précisés dans la définition de la réponse. Ces seuils étaient un taux d'hémoglobine de 12 g/dL ou plus et un hématocrite de 36 % ou plus. L'efficacité a également été évaluée par les changements du volume de l'utérus et des fibromes par échographie pelvienne ou IRM, de la taille de l'utérus (en semaines de gestation) par examen pelvien, des signes et des symptômes cliniques, du taux d'estradiol, des saignements utérins et de la qualité de vie.

Les principaux paramètres d'évaluation de l'efficacité dans les études justificatives étaient les changements du volume de l'utérus et des fibromes. Le volume utérin a été mesuré par échographie pelvienne dans l'étude M86-034; le volume de l'utérus et des fibromes a été mesuré par des techniques d'imagerie autres que la résonance magnétique dans l'étude M86-049 ou par échographie ou des techniques d'imagerie autres que la résonance magnétique dans l'étude M86-062. En outre, l'efficacité

a été évaluée d'après les changements en semaines de gestation, ainsi que les changements des signes et symptômes cliniques, des taux d'hormones, de l'hématocrite et du cycle menstruel.

Les résultats de l'étude pivot M90-411 indiquent, tant dans le sous-ensemble d'évaluation de l'efficacité que dans l'ensemble des sujets, qu'un pourcentage significativement plus élevé sur le plan statistique de patientes de chacun des groupes traités par l'acétate de leuprolide avaient obtenu une réponse hématologique, à la fois pour l'hémoglobine et pour l'hématocrite, à la visite finale, comparativement aux sujets recevant le placebo (**Tableau 33**).

Tableau 33. Étude M90-411 : Pourcentage de sujets ayant obtenu une réponse hématologique à la dernière visite

Évaluation	Sujets présentant une augmentation du taux d'hémoglobine de ≥ 2 g/dL et de l'hématocrite de ≥ 6 %, n/N (%)		
	Placebo	LUPRON DEPOT à 7,5 mg ¹	LUPRON DEPOT à 3,75 mg
Sujets évaluable (N = 253)			
Strate A (hématocrite ≤ 28 %)	18/24 (75)	33/35 (94) $p = 0,053$	26/28 (93) $p = 0,123$
Strate B (hématocrite > 28 %)	20/48 (42)	43/62 (69) $p = 0,006$	42/56 (75) $p < 0,001$
Strates combinées	38/72 (53)	76/97 (78) $p < 0,001$	68/84 (81) $p < 0,001$
Tous les sujets (N = 296)			
Strate A (hématocrite ≤ 28 %)	27/35 (77)	38/40 (95) $p = 0,038$	34/35 (97) $p = 0,028$
Strate B (hématocrite > 28 %)	29/60 (48)	46/66 (70) $p = 0,018$	44/60 (73) $p = 0,009$
Strates combinées	56/95 (59)	84/106 (79) $p = 0,001$	78/95 (82) $p < 0,001$
Sujets ayant un taux d'hémoglobine ≥ 12 g/dL et un hématocrite ≥ 36 %, n/N (%)			
Sujets évaluable (N = 253)			
Strate A (hématocrite ≤ 28 %)	9/24 (38)	24/35 (69) $p = 0,032$	19/28 (68) $p = 0,050$
Strate B (hématocrite > 28 %)	24/48 (50)	48/62 (77) $p = 0,004$	43/56 (77) $p = 0,007$
Strates combinées	33/72 (46)	72/97 (74) $p < 0,001$	62/84 (74) $p < 0,001$
Tous les sujets (N = 296)			
Strate A (hématocrite ≤ 28 %)	12/35 (34)	28/40 (70) $p = 0,003$	24/35 (69) $p = 0,008$
Strate B (hématocrite > 28 %)	32/60 (53)	51/66 (77) $p = 0,005$	45/60 (75) $p = 0,022$
Strates combinées	44/95 (46)	79/106 (75) $p < 0,001$	69/95 (73) $p < 0,001$
Remarque : Pour les comparaisons au sein de chaque strate, la valeur de p provient d'un test exact de Fisher par paires. Pour les comparaisons des strates combinées, la valeur de p provient de la statistique du test de Cochran-Mantel-Haenszel, les strates étant un facteur de blocage.			
1. La dose de 7,5 mg n'est pas approuvée pour l'indication relative aux fibromes utérins.			

Dans l'étude M90-411, une réduction d'au moins 25 % du volume de l'utérus et des fibromes entre le début et la visite finale a été observée chez 36 patientes sur 60 (60 %) et chez 22 patientes sur 41 (54 %) du sous-ensemble d'évaluation de l'efficacité traitées par l'acétate de leuprolide à 3,75 mg (strates combinées). Chez ces sujets évaluable, la réduction médiane du volume utérin était de 39 % et la réduction médiane du volume des fibromes était de 27 %. Chez les sujets recevant le placebo, une légère augmentation du volume médian de l'utérus (10 %) et du volume médian des fibromes (8 %) a été observée. Les différences entre les groupes recevant l'acétate de leuprolide à 3,75 mg et le placebo étaient statistiquement significatives dans toutes les analyses de la réduction du volume utérin, sauf dans le cas de la strate A (sujets ayant un hémocrite \leq 28 %) chez les sujets évaluable sur le plan de l'efficacité.

Les réductions du volume utérin se reflétaient dans l'atténuation des symptômes cliniques. Un plus faible pourcentage de sujets traités par l'acétate de leuprolide à 3,75 mg que de sujets recevant le placebo ont rapporté des ballonnements (38/76 [50,0 %] et 37/56 [66,1 %], respectivement), des douleurs (32/76 [42,1 %] et 35/56 [62,5 %]) et une sensation de pression (28/76 [36,8 %] et 25/56 [44,6 %]) pelviennes et une ménorragie (3/76 [3,9 %] et 31/56 [55,4 %]) lors de la dernière visite (aucun test statistique n'a été effectué pour ces analyses). Aucun effet systématique du traitement par l'acétate de leuprolide n'a été observé sur les symptômes de constipation, de dyspareunie, de ménométrorragie et de troubles urinaires.

Dans les études justificatives comparatives (M86-034, M86-049 et M86-062), l'acétate de leuprolide à 3,75 mg s'est avéré significativement supérieur au placebo sur le plan statistique dans la réduction du volume de l'utérus et des fibromes (**Tableau 34**).

Dans une analyse des 3 études justificatives comparatives combinées, une augmentation statistiquement significative ($p = 0,004$) de l'hématocrite a été observée lors de la visite finale chez les sujets traités par l'acétate de leuprolide à 3,75 mg (1,6 %) par rapport à ceux qui avaient reçu le placebo (-1,1 %) chez les patientes présentant une ménorragie avant le traitement. Quarante-vingt-quinze pour cent de ces patientes sont devenues aménorrhéiques.

Tableau 34. Études M86-034, M86-049 et M86-062 : Pourcentage des sujets évaluable présentant une réduction \geq 25 % du volume utérin ou du volume des fibromes à la dernière visite

Paramètre	Sujets évaluable présentant une réduction \geq 25 % du volume utérin ou du volume des fibromes, n/N (%)		
	Placebo	Acétate de leuprolide à 3,75 mg	P par rapport au placebo
Volume utérin			
M86-034	0/20 (0)	13/17 (76)	< 0,001
M86-049	3/19 (16)	16/21 (76)	< 0,001
M86-062	2/19 (11)	14/18 (78)	< 0,001
Volume des fibromes			
M86-049	1/18 (6)	15/19 (79)	< 0,001
M86-062	3/17 (18)	9/15 (60)	0,027

Remarques : Valeurs de p obtenues du test exact de Fisher.

Le volume des fibromes n'a pas été mesuré dans l'étude M86-034.

15 MICROBIOLOGIE

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

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicité aiguë

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

Toxicité à long terme

Études chez le rat

L'acétate de leuprolide pour suspension à effet prolongé a été administré par voie intramusculaire à 3 groupes de rats mâles à raison de 10, de 30 et de 100 mg/kg/semaine (équivalent à 0,8, à 2,4 et à 8,0 mg/kg/semaine d'acétate de leuprolide injectable) 1 fois par semaine pendant 13 semaines. Les rats recevant la dose de 100 mg/kg/semaine présentaient une atrophie des testicules; de plus, on a remarqué des taches blanches aux points d'injection. L'atrophie des testicules était due à l'effet hormonal de l'acétate de leuprolide; on a établi à 100 mg/kg/semaine la dose ne provoquant pas d'effet toxique.

Dans une autre étude de toxicité, on a administré à des rats mâles de l'acétate de leuprolide pour suspension à effet prolongé par voie sous-cutanée 1 fois par semaine pendant 3 semaines à raison de 30 mg/kg/semaine (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 1 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 2 études différentes, des beagles mâles et femelles ont reçu de l'acétate de leuprolide pour suspension à effet prolongé par voie sous-cutanée 1 fois par semaine pendant 13 semaines, 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.

Mutagénicité

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

Cancérogénicité

On a réalisé 2 études de cancérogénicité d'une durée de 2 ans sur des rongeurs. On a administré quotidiennement à des rats et à des souris du leuprolide à raison de 0,6, de 1,5 et de 4 mg/kg/jour et de 0,6, de 6 et de 60 mg/kg/jour, respectivement.

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

Chez les souris, l'administration de doses allant jusqu'à 60 mg/kg pendant 2 ans n'a pas provoqué de néoplasmes ni d'anomalies hypophysaires secondaires à la prise du médicament.

On a traité des patients par le leuprolide à des doses pouvant atteindre 10 mg/jour pendant une période allant jusqu'à 3 ans et 20 mg/jour pendant 2 ans. Aucun des patients traités n'a accusé de signes cliniques d'anomalies hypophysaires.

Toxicologie pour la reproduction et le développement

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

Les études cliniques et pharmacologiques sur l'acétate de leuprolide ou d'autres analogues de la GnRH chez des femmes adultes ont indiqué qu'il se produit une réversibilité complète de la suppression de la fertilité lorsque l'on cesse d'administrer le produit après une administration continue pendant des périodes maximales de 24 semaines. On ne dispose d'aucune donnée portant sur la fertilité chez l'homme à la suite d'un traitement par l'acétate de leuprolide.

Bien qu'aucune étude clinique n'ait été effectuée chez l'enfant afin d'évaluer la réversibilité complète de la suppression de la fertilité, des études chez les animaux (rats et singes à l'âge prépubère et adulte) portant sur l'acétate de leuprolide et d'autres analogues de la GnRH ont permis de constater un rétablissement fonctionnel de la fertilité. Cependant, à la suite d'une étude portant sur l'acétate de leuprolide, des 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 rejets 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

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

Le leuprolide administré à des doses de 0, de 0,1, de 0,3 et de 1,0 mcg/kg/jour durant la période cruciale de l'organogenèse, soit du 6^e au 18^e jour de la gestation, a augmenté l'incidence des résorptions embryonnaires chez des lapines gravides. Les fœtus survivants n'accusaient aucune anomalie (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Études de toxicologie particulières

Études chez le lapin

Dans une étude préliminaire, des lapins mâles ont reçu 1 seule injection (1 mL/animal) d'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 jour 50 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 seconde étude visant à évaluer l'irritation, on a injecté par voie intramusculaire à des lapins mâles 1 fois ou 4 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 %); 4 injections successives n'ont pas aggravé ces effets.

Les effets de toxicité et d'irritation au point d'injection associés à l'acétate de leuprolide (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 observés 2 jours après l'injection. On a également signalé la présence de tissu de granulation formé de macrophages et de cellules géantes multinucléées. La taille de ce tissu de granulation a diminué 13 semaines après l'injection. Ces changements étaient donc dus principalement à des réactions à un corps étranger causées par la persistance de la préparation en microcapsules.

Études chez le cobaye

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 2 semaines, 4 fois par voie intramusculaire et 1 fois par voie sous-cutanée, 2 semaines après la dernière administration intramusculaire. On a comparé les résultats obtenus avec ceux des animaux témoins qui ont reçu 122 mg/kg d'un placebo sous forme de microcapsules par voie intrapéritonéale ou 5 mg/animal d'ovalbumine par voie intraveineuse. On n'a observé aucune réaction anaphylactique générale chez les animaux traités par l'acétate de leuprolide pour suspension à effet prolongé et avec le placebo, mais on a signalé une faible production d'anticorps équivoque chez certains.

Dans une seconde 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).

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS : PUBERTÉ PRÉCOCE D'ORIGINE CENTRALE

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

Pr LUPRON DEPOT®

acétate de leuprolide pour suspension à effet prolongé

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à recevoir **LUPRON DEPOT** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **LUPRON DEPOT** sont disponibles.

Pourquoi utilise-t-on LUPRON DEPOT?

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

Comment LUPRON DEPOT agit-il?

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

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

Quels sont les ingrédients de LUPRON DEPOT?

Ingrédient médicamenteux : acétate de leuprolide.

Ingrédients non médicamenteux : carboxyméthylcellulose sodique, copolymère des acides DL-lactique et glycolique, D-mannitol, gélatine, acide acétique glacial, polysorbate 80 et eau pour préparations injectables.

LUPRON DEPOT se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :

Poudre pour suspension : 3,75 mg et 7,5 mg.

LUPRON DEPOT se présente en seringues préremplies.

LUPRON DEPOT vient aussi avec un solvant spécial. La poudre doit être mélangée au solvant avant l'injection intramusculaire.

N'utilisez pas LUPRON DEPOT dans les cas suivants :

- si votre enfant est allergique à l'acétate de leuprolide, à des médicaments semblables (p. ex., histréline, désoréline) ou à tout ingrédient non médicinal de LUPRON DEPOT;
- chez les patientes qui sont enceintes ou qui peuvent le devenir.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre ou de recevoir LUPRON DEPOT, afin d'aider à éviter les effets secondaires et d'assurer la bonne utilisation du médicament. Informez votre professionnel de la santé de tous les problèmes et états de santé de votre enfant, notamment :

- si votre enfant a des antécédents familiaux d'une maladie des os (ostéoporose) ou utilise régulièrement des produits qui peuvent réduire la masse osseuse. Ces produits peuvent comprendre des médicaments contre les convulsions, des corticostéroïdes, de l'alcool et (ou) du tabac; C'est parce que LUPRON DEPOT peut causer une perte de tissu osseux et entraîner un risque supplémentaire chez ces patients. Toutefois, après l'arrêt du traitement, la perte osseuse peut cesser, et la densité minérale osseuse peut retrouver des valeurs normales à la fin de l'adolescence;
- si votre enfant a déjà souffert ou si vous croyez qu'il souffre de convulsions, d'épilepsie, de problèmes de la circulation du sang vers le cerveau (troubles cérébrovasculaires), de problèmes du système nerveux central ou d'une tumeur au cerveau;
- si votre enfant prend un ou d'autres médicaments qui ont été associés à la survenue de convulsions, comme le bupropion et les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (utilisés pour traiter la dépression);
- si votre enfant a déjà eu ou si vous croyez qu'il a des troubles mentaux (psychiatriques). Ces troubles peuvent se manifester sous forme de pleurs, d'irritabilité, d'impatience, de colère et (ou) de dépression;
- si votre enfant a des antécédents d'asthme, de problèmes aux sinus ou d'allergies.

Autres mises en garde

Réactions cutanées : Des réactions cutanées allergiques sévères et très rares, comme le **syndrome de Stevens-Johnson** et la **nécrolyse épidermique toxique**, ont été signalées. Les symptômes comprennent une éruption cutanée s'accompagnant de cloques, de la rougeur et une desquamation (peau qui pèle). Si vous présentez ces symptômes, communiquez avec votre professionnel de la santé immédiatement ou obtenez des soins médicaux d'urgence.

Des cas de pseudo-tumeur cérébrale, ou hypertension intracrânienne idiopathique (une affection caractérisée par une hausse de la tension artérielle dans la tête [le cerveau]), ont été signalés chez des enfants recevant ce médicament. Surveillez votre enfant pour déceler les signes et les symptômes de pseudo-tumeur cérébrale, notamment les suivants :

- maux de tête;
- problèmes de vision, comme une vision trouble, une vision double, une perte de vision;
- douleur derrière les yeux ou lors du mouvement des yeux;
- tintements d'oreilles;

- étourdissements;
- nausées.

Communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé et emmenez votre enfant chez un ophtalmologiste (un spécialiste des yeux) pour savoir si votre enfant présente un œdème papillaire (pression dans le cerveau ou autour de celui-ci entraînant l'enflure de la partie du nerf optique qui se trouve dans l'œil). Si votre enfant présente un œdème papillaire, cela signifie qu'il est atteint d'une pseudo-tumeur cérébrale et qu'il a besoin d'un traitement sur-le-champ.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez ou prévoyez prendre, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre (tels que les médicaments contre le rhume ou les nausées), vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Comment LUPRON DEPOT s'administre-t-il?

- Votre enfant a besoin d'une injection par mois.
- Le professionnel de la santé de votre enfant va administrer l'injection à votre enfant aux visites prévues.
- Votre enfant recevra l'injection de LUPRON DEPOT dans un muscle.
- **Il est important qu'il reçoive ses injections de façon régulière!**
- Il est très important que le professionnel de la santé suive le progrès de votre enfant à l'occasion de visites régulières.

Dose habituelle

La dose de départ recommandée de LUPRON DEPOT est de :

- 7,5 mg par mois pour l'enfant pesant moins de 25 kg;
- 11,25 mg par mois (c'est-à-dire 1 injection de 3,75 mg et 1 injection de 7,5 mg) pour l'enfant pesant entre 25 et 37,5 kg;
- 15 mg par mois (c'est-à-dire 2 injections de 7,5 mg) pour l'enfant pesant plus de 37,5 kg.

La dose maximale est de 15 mg par mois.

Surdose

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez reçu une trop grande quantité de LUPRON DEPOT, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose omise

Votre enfant doit suivre le calendrier d'administration du médicament toutes les 4 semaines pour que le traitement réussisse. Pour obtenir les meilleurs résultats, votre enfant doit constamment avoir la bonne quantité de LUPRON DEPOT dans son sang. Si votre enfant ne reçoit pas une dose, le développement pubertaire pourrait recommencer.

Pour de plus amples renseignements, consultez le professionnel de la santé de votre enfant.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à LUPRON DEPOT?

Lorsque votre enfant reçoit LUPRON DEPOT, il pourrait présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Effets secondaires signalés après la commercialisation :

- Convulsions chez des adultes et des enfants. Parmi ces patients, on recensait notamment :
 - des patients ayant des antécédents de convulsions, d'épilepsie, de problèmes de la circulation du sang vers le cerveau (troubles cérébrovasculaires), de problèmes du système nerveux central ou de tumeurs;
 - des patients qui recevaient simultanément d'autres médicaments tels que le bupropion et les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine; des liens ont été observés entre ces médicaments et les convulsions;
 - des patients qui ont eu des convulsions en l'absence d'autres conditions.

D'autres effets secondaires ont été signalés, notamment les suivants :

- diminution du nombre de globules blancs;
- trouble des nerfs qui peut causer une faiblesse et des picotements (neuropathie);
- transpiration accrue (hyperhidrose);
- problèmes avec la lumière du soleil (réaction de photosensibilité);
- urticaire (zones rouges surélevées qui apparaissent sur la peau et qui piquent);
- prise de poids;
- inflammation du tendon (symptômes apparentés à la ténosynovite).

Au cours des premières semaines de traitement par LUPRON DEPOT, le taux d'hormones de votre enfant va d'abord augmenter, pour ensuite diminuer sur une période de plusieurs semaines. Les symptômes de votre enfant pourraient alors s'intensifier.

Des troubles mentaux (psychiatriques) pourraient apparaître ou s'aggraver chez votre enfant. Ces troubles mentaux peuvent comprendre des symptômes d'ordre émotionnel, tels que :

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

- agressivité.

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

- les modifications pubertaires se poursuivent;
- votre fille a ses menstruations, surtout après le 1^{er} mois de traitement par LUPRON DEPOT;
- votre enfant a des sautes d'humeur importantes (notez les dates où elles surviennent);
- vous observez des changements de comportement chez votre enfant (agressivité chez les garçons; humeur changeante chez les filles).

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

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
FRÉQUENT			
Maux de tête	✓		
Éruptions accompagnées de démangeaisons		✓	
Réactions cutanées, incluant réaction au point d'injection		✓	
Vomissements/nausées	✓		
PEU FRÉQUENT			
Enflure ou engourdissement anormaux des membres		✓	
Convulsions		✓	
Douleur osseuse intense		✓	
Douleur vive à la poitrine ou à l'abdomen		✓	
Troubles de la vision		✓	
TRÈS RARE			
Syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique (réaction cutanée ou éruption cutanée sévère) : rougeur, cloques et (ou) peau qui pèle sur le corps ou au niveau des lèvres, des yeux, de la bouche, des voies nasales ou des parties génitales, avec fièvre,			✓

frissons, maux de tête, toux, courbatures ou ganglions enflés			
FRÉQUENCE INCONNUE			
Réactions d'hypersensibilité, y compris l'anaphylaxie (réactions allergiques sévères) : fièvre, éruptions cutanées, urticaire, démangeaisons, essoufflement, apparition soudaine d'une respiration sifflante et d'une douleur ou d'un serrement à la poitrine, écoulement nasal, démangeaisons des yeux et larmolement, enflure des paupières, du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge			✓
Pseudo-tumeur cérébrale/hypertension intracrânienne idiopathique (affection caractérisée par une hausse de la tension artérielle dans la tête [le cerveau]) : maux de tête, problèmes de vision (comme une vision trouble, une vision double ou une perte de vision), douleur derrière les yeux ou lors du mouvement des yeux, tintements d'oreilles, étourdissements et nausées			✓

Si votre enfant présente un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets secondaires (www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation

Gardez le médicament entre 15 et 25 °C. Protégez contre le gel.

Pour en savoir plus sur LUPRON DEPOT :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html), le site Web du fabricant www.abbvie.ca, ou peut être obtenu en composant le 1-888-704-8271.

Si vous avez des questions, adressez-vous à votre professionnel de la santé. Pour toute question ou préoccupation, visitez le site Web du fabricant (www.abbvie.ca) ou composez le 1-888-704-8271.

Le présent feuillet a été rédigé par Corporation AbbVie.

Dernière révision : 19 mars 2024

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS : CANCER DE LA PROSTATE

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

Pr LUPRON DEPOT®

acétate de leuprolide pour suspension à effet prolongé

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à recevoir LUPRON DEPOT et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur LUPRON DEPOT sont disponibles.

Mises en garde et précautions importantes

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

LUPRON DEPOT peut causer :

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

Pourquoi utilise-t-on LUPRON DEPOT?

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

Comment LUPRON DEPOT agit-il?

L'acétate de leuprolide est semblable à l'hormone de libération des gonadotropines (GnRH ou LH-RH), une hormone fabriquée naturellement dans l'organisme. Normalement, votre organisme libère de petites quantités de GnRH, ce qui déclenche la production des hormones sexuelles. Les injections de LUPRON DEPOT arrêtent ces réactions; les testicules ne produisent alors plus de testostérone. Lorsque le taux de testostérone est diminué dans l'organisme, les symptômes s'atténuent.

Quels sont les ingrédients de LUPRON DEPOT?

Ingrédient médicamenteux : acétate de leuprolide.

Ingrédients non médicinaux : carboxyméthylcellulose sodique, D-mannitol, copolymère des acides DL-lactique et glycolique (seulement dans la composition de LUPRON DEPOT à 7,5 mg), acide acétique glacial, acide polylactique, polysorbate 80, gélatine et eau pour préparations injectables.

LUPRON DEPOT se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :

Poudre pour suspension : 7,5 mg, 22,5 mg et 30 mg.

LUPRON DEPOT se présente en seringues préremplies.

LUPRON DEPOT vient aussi avec un solvant spécial. La poudre doit être mélangée au solvant avant l'injection intramusculaire.

N'utilisez pas LUPRON DEPOT dans les cas suivants :

- si vous êtes allergique à l'acétate de leuprolide, à des médicaments semblables (p. ex., histréline, désoréline), ou à l'un des ingrédients non médicinaux contenus dans LUPRON DEPOT.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre ou de recevoir LUPRON DEPOT, afin d'aider à éviter les effets secondaires et d'assurer la bonne utilisation du médicament. Informez votre professionnel de la santé de tous vos problèmes et états de santé, notamment :

- si vous avez eu ou avez de la difficulté à uriner en raison d'une obstruction des voies urinaires (uropathie obstructive) et (ou) d'une tumeur de la moelle épinière (lésions vertébrales métastatiques);
- si vous avez des antécédents familiaux d'une maladie des os (ostéoporose) ou vous faites usage régulièrement de produits qui peuvent réduire la masse osseuse. Ces produits peuvent comprendre des médicaments contre les convulsions, des corticostéroïdes, de l'alcool et (ou) du tabac. C'est parce que LUPRON DEPOT peut causer une perte de tissu osseux et entraîner un risque supplémentaire chez ces patients;
- si vous avez déjà souffert ou l'on croit que vous souffrez de convulsions, d'épilepsie, de problèmes de la circulation du sang vers le cerveau (troubles cérébrovasculaires), de problèmes du système nerveux central ou d'une tumeur au cerveau;
- si vous prenez un ou d'autres médicaments qui ont été associés à la survenue de convulsions, comme le bupropion et les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS). Ces médicaments sont utilisés pour traiter la dépression;
- si vous avez des antécédents de maladie ou de troubles cardiaques ou souffrez d'une affection héréditaire appelée « syndrome du QT long congénital »;
- si vous souffrez ou avez des antécédents d'hyperglycémie (diabète), de taux élevés de cholestérol et (ou) de stéatose hépatique (accumulation de gras dans le foie). LUPRON DEPOT peut avoir des effets sur votre glycémie. Votre professionnel de la santé devra demander des analyses de sang pour surveiller votre glycémie et déceler l'apparition du syndrome métabolique ou de tout changement métabolique plus souvent;
- si vous présentez un faible taux de globules rouges; LUPRON DEPOT peut causer une diminution du nombre de globules rouges (anémie);
- si vous avez des problèmes au foie;
- si vous souffrez de dépression ou d'autres troubles mentaux;
- si vous avez des antécédents d'asthme, de problèmes aux sinus ou d'allergies.

Au cours des premières semaines de traitement par LUPRON DEPOT, il se peut que vos symptômes s'aggravent ou que vous présentiez de nouveaux symptômes. Ces symptômes peuvent comprendre des douleurs osseuses, une neuropathie (picotements, engourdissement ou douleur dans la région touchée) la présence de sang dans votre urine ou de la difficulté à uriner.

Autres mises en garde

Réactions cutanées : Des réactions cutanées allergiques sévères et très rares, comme le **syndrome de Stevens-Johnson** et la **nécrolyse épidermique toxique**, ont été signalées. Les symptômes comprennent une éruption cutanée s'accompagnant de cloques, de la rougeur et une desquamation (peau qui pèle). Si vous présentez ces symptômes, communiquez avec votre professionnel de la santé immédiatement ou obtenez des soins médicaux d'urgence.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez ou prévoyez prendre, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre (tels que les médicaments contre le rhume ou les nausées), vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec LUPRON DEPOT :

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

Comment LUPRON DEPOT s'administre-t-il?

- Votre professionnel de la santé va vous administrer LUPRON DEPOT pendant vos visites prévues.
- Il est très important que votre professionnel de la santé suive le progrès de votre état à l'occasion de visites régulières.
- LUPRON DEPOT vous sera injecté dans un muscle.
- **Il est important de recevoir vos injections de façon régulière!**

- Si vous souhaitez obtenir plus de renseignements, consultez votre professionnel de la santé.

Dose habituelle

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

Si vous recevez LUPRON DEPOT à 22,5 mg (libération prolongée sur 3 mois), voyez votre professionnel de la santé **1 fois tous les 3 mois** pour recevoir votre injection.

Si vous recevez LUPRON DEPOT à 30 mg (libération prolongée sur 4 mois), voyez votre professionnel de la santé **1 fois tous les 4 mois** pour recevoir votre injection.

Surdose

Si vous pensez que vous avez reçu une trop grande quantité de LUPRON DEPOT, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose omise

Si vous manquez un rendez-vous et recevez l'injection quelques jours plus tard, cela ne devrait pas nuire aux bienfaits du traitement. Toutefois, vous devez suivre le calendrier d'administration de votre médicament pour que le traitement soit efficace.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à LUPRON DEPOT?

Lorsque vous recevez LUPRON DEPOT, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Effets secondaires signalés après la commercialisation :

- Convulsions chez des adultes et des enfants. Parmi ces patients, on recensait notamment :
 - des femmes;
 - des patients ayant des antécédents de convulsions, d'épilepsie, de problèmes de la circulation du sang vers le cerveau (troubles cérébrovasculaires), de problèmes du système nerveux central ou de tumeurs;
 - des patients qui recevaient simultanément d'autres médicaments, tels que le bupropion et les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine; des liens ont été observés entre ces médicaments et les convulsions;
 - des patients qui ont eu des convulsions en l'absence d'autres conditions.

D'autres effets secondaires ont été signalés, notamment les suivants :

- tension artérielle basse (hypotension);
- arrêt cardiaque (cœur qui cesse de battre), crise cardiaque (infarctus du myocarde), mort subite d'origine cardiaque;

- fracture/paralysie spinales;
- diminution du nombre de globules blancs;
- lésions hépatiques graves, stéatose hépatique;
- problème avec la lumière du soleil (réactions de photosensibilité);
- inflammation du tendon (symptômes apparentés à la ténosynovite);
- douleur prostatique;
- enflure solide de sang coagulé à l'intérieur des tissus (hématome);
- épaissement de la peau et des tissus mous (induration);
- inflammation;
- problèmes pulmonaires (pneumopathie interstitielle, fibrose pulmonaire).

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

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

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

Si ces effets secondaires persistent ou sont graves, communiquez avec votre professionnel de la santé immédiatement.

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

Une réaction cutanée locale peut se produire : 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 professionnel de la santé.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
FRÉQUENT			

Diminution de la taille des testicules		✓	
Maux de tête	✓		
Bouffées de chaleur		✓	
Impuissance/diminution de la libido		✓	
Éruptions accompagnées de démangeaisons		✓	
Réactions cutanées, incluant réaction au point d'injection		✓	
PEU FRÉQUENT			
Enflure ou engourdissement anormaux des membres		✓	
Convulsions		✓	
Douleur osseuse intense		✓	
Douleur vive à la poitrine ou à l'abdomen		✓	
Troubles de la vision		✓	
TRÈS RARE			
Syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique (réaction cutanée ou éruption cutanée sévère) : rougeur, cloques et (ou) peau qui pèle sur le corps ou au niveau des lèvres, des yeux, de la bouche, des voies nasales ou des parties génitales, avec fièvre, frissons, maux de tête, toux, courbatures ou ganglions enflés			✓
FRÉQUENCE INCONNUE			
Réactions d'hypersensibilité, y compris l'anaphylaxie (réactions allergiques sévères) : fièvre, éruptions cutanées, urticaire, démangeaisons, essoufflement, apparition soudaine d'une respiration sifflante et d'une douleur ou d'un serrement à la poitrine, écoulement nasal, démangeaisons des yeux et larmoiement, enflure des paupières, du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge			✓
Pneumopathie interstitielle ou fibrose pulmonaire (inflammation du poumon) : apparition ou		✓	

aggravation d'un essoufflement, particulièrement à l'effort; toux sèche/pneumopathie interstitielle (inflammation du tissu pulmonaire)			
Lésions hépatiques graves : coloration jaunâtre de la peau et des yeux, nausées, vomissements, diminution ou perte de l'appétit, fatigue, démangeaisons, douleur abdominale, saignements et ecchymoses (bleus)			✓

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets secondaires (www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation

Gardez le médicament entre 15 et 25 °C. Protégez contre le gel.

Pour en savoir plus sur LUPRON DEPOT :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html), le site Web du fabricant (www.abbvie.ca), ou peut être obtenu en composant le 1-888-704-8271.

Le présent feuillet a été rédigé par Corporation AbbVie.

Dernière révision : 19 mars 2024

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

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTES : GYNÉCOLOGIE

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

Pr **LUPRON DEPOT®**

acétate de leuprolide pour suspension à effet prolongé

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à recevoir **LUPRON DEPOT** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **LUPRON DEPOT** sont disponibles.

Pourquoi utilise-t-on LUPRON DEPOT?

Endométriose :

LUPRON DEPOT à 3,75 mg (libération prolongée sur 1 mois) et à 11,25 mg (libération prolongée sur 3 mois) peut être utilisé comme **seul traitement** :

- de l'endométriose : y compris pour le soulagement de la douleur et la réduction des lésions;
- **chez la femme dont la ménopause approche et qui ne souhaite pas d'intervention chirurgicale** : peut soulager les symptômes;
- **chez la femme dont la ménopause approche, en plus d'une intervention chirurgicale** : peut soulager les symptômes.

LUPRON DEPOT à 3,75 mg (libération prolongée sur 1 mois) et à 11,25 mg (libération prolongée sur 3 mois) peut être utilisé en traitement d'association avec l'acétate de noréthindrone à 5 mg **comme traitement initial ou lorsque les symptômes réapparaissent.**

Fibromes utérins (avant l'intervention chirurgicale) :

LUPRON DEPOT à 3,75 mg (libération prolongée sur 1 mois) peut être utilisé **en traitement d'association avec un supplément de fer** pour atténuer l'anémie avant une intervention chirurgicale visant à enlever les fibromes utérins.

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

Comment LUPRON DEPOT agit-il?

LUPRON DEPOT arrête la production d'hormones, appelées gonadotrophines, par une glande. Le taux d'œstrogènes chez les femmes préménopausées diminue ainsi jusqu'à des valeurs semblables à celles que l'on observe chez les femmes ménopausées.

Quels sont les ingrédients de LUPRON DEPOT?

Ingrédient médicamenteux : acétate de leuprolide.

Ingrédients non médicamenteux : carboxyméthylcellulose sodique, D-mannitol, copolymère des acides DL-lactique et glycolique (seulement dans la composition de LUPRON DEPOT à 3,75 mg), acide acétique glacial, acide polylactique (seulement dans la composition de LUPRON DEPOT à 11,25 mg), polysorbate 80, gélatine et eau pour préparations injectables.

LUPRON DEPOT se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :

Poudre pour suspension : 3,75 mg et 11,25 mg.

LUPRON DEPOT se présente en seringues préremplies.

LUPRON DEPOT vient aussi avec un solvant spécial. La poudre doit être mélangée au solvant avant l'injection intramusculaire.

N'utilisez pas LUPRON DEPOT dans les cas suivants :

- si vous êtes allergique à l'acétate de leuprolide, à des médicaments semblables (p. ex., histréline, désoréline) ou à tout autre ingrédient contenu dans LUPRON DEPOT;
- si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir;
- si vous présentez un saignement vaginal anormal de cause inconnue;
- si vous allaitez.

Vous devez avoir recours à une méthode de contraception non hormonale lorsque vous prenez LUPRON DEPOT.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre ou de recevoir LUPRON DEPOT, afin d'aider à éviter les effets secondaires et d'assurer la bonne utilisation du médicament. Informez votre professionnel de la santé de tous vos problèmes et états de santé, notamment :

- si vous croyez être enceinte;
- si vous prévoyez devenir enceinte;
- si vous avez recours à une méthode de contraception hormonale;
- si vous allaitez;
- si vous avez des antécédents familiaux d'une maladie des os (ostéoporose) ou vous faites usage régulièrement de produits qui peuvent réduire la masse osseuse. Ces produits peuvent comprendre des médicaments contre les convulsions, des corticostéroïdes, de l'alcool et (ou) du tabac. C'est parce que LUPRON DEPOT peut causer une perte de tissu osseux;

- si vous avez déjà souffert ou l'on croit que vous souffrez de convulsions, d'épilepsie, de problèmes de la circulation du sang vers le cerveau (troubles cérébrovasculaires), de problèmes du système nerveux central ou d'une tumeur au cerveau;
- si 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. Ces médicaments sont utilisés pour traiter la dépression;
- si votre taux de cholestérol augmente pendant le traitement par LUPRON DEPOT;
- si vous avez des antécédents d'asthme, de problèmes aux sinus ou d'allergies.

Autres mises en garde

Réactions cutanées : Des réactions cutanées allergiques sévères et très rares, comme le **syndrome de Stevens-Johnson** et la **nécrolyse épidermique toxique**, ont été signalées. Les symptômes comprennent une éruption cutanée s'accompagnant de cloques, de la rougeur et une desquamation (peau qui pèle). Si vous présentez ces symptômes, communiquez avec votre professionnel de la santé immédiatement ou obtenez des soins médicaux d'urgence.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez ou prévoyez prendre, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre (tels que les médicaments contre le rhume ou la nausée), vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Comment LUPRON DEPOT s'administre-t-il?

- Votre professionnel de la santé va vous administrer LUPRON DEPOT pendant vos visites prévues.
- LUPRON DEPOT vous sera injecté dans un muscle.
- **Il est important de recevoir vos injections de façon régulière!**
- Il est très important que votre professionnel de la santé suive le progrès de votre état à l'occasion de visites régulières.

Dose habituelle

Endométriose :

Si vous recevez LUPRON DEPOT à 3,75 mg (libération prolongée sur 1 mois), voyez votre professionnel de la santé 1 fois par mois, pendant 6 mois, pour recevoir votre injection.

Si vous recevez LUPRON DEPOT à 11,25 mg (libération prolongée sur 3 mois), voyez votre professionnel de la santé 1 fois tous les 3 mois, pendant 6 mois, pour recevoir votre injection.

Fibromes utérins (avant l'intervention chirurgicale) :

- 3,75 mg (libération prolongée sur 1 mois) **1 fois par mois** pendant 3 mois au maximum.

Pendant les 3 mois de traitement par LUPRON DEPOT, prenez un supplément de fer par voie orale chaque jour.

Votre professionnel de la santé vous dira quelle quantité de fer prendre chaque jour.

Surdose

Si vous pensez que vous avez reçu une trop grande quantité de LUPRON DEPOT, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose omise

Si vous manquez un rendez-vous et recevez l'injection quelques jours plus tard, cela ne devrait pas nuire aux bienfaits du traitement. Toutefois, vous devez suivre le calendrier d'administration de votre médicament pour que le traitement soit efficace.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à LUPRON DEPOT?

Lorsque vous recevez LUPRON DEPOT, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, informez-en votre professionnel de la santé.

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

Les effets secondaires possibles de LUPRON DEPOT qui surviennent fréquemment comprennent :

- bouffées de chaleur, transpiration excessive;
- troubles gastro-intestinaux, nausées, vomissements;
- baisse de la libido;
- douleurs musculaires ou articulaires;
- faiblesse;
- sensibilité/douleur aux seins et (ou) vaginite (infection ou inflammation du vagin);
- modifications de l'humeur, y compris l'état dépressif;
- maux de tête/migraines;
- troubles du sommeil;
- nervosité/rythme cardiaque rapide;
- œdème (enflure, rétention d'eau);
- prise ou perte de poids;
- réaction cutanée au point d'injection, comme des démangeaisons, une rougeur, une sensation de brûlure et (ou) un gonflement;
- acné;
- crampes menstruelles (dysménorrhée).

Si ces effets secondaires persistent ou sont graves, avisez votre professionnel de la santé immédiatement.

Effets secondaires signalés après la commercialisation :

- Convulsions chez des adultes et des enfants. Parmi ces patients, on recensait notamment :
 - des femmes;
 - des patients ayant des antécédents de convulsions, d'épilepsie, de problèmes de la circulation du sang vers le cerveau (troubles cérébrovasculaires), de problèmes du système nerveux central ou de tumeurs;
 - des patients qui recevaient simultanément d'autres médicaments, tels que le bupropion et les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine; des liens ont été observés entre ces médicaments et les convulsions;
 - des patients qui ont eu des convulsions en l'absence d'autres conditions.

D'autres effets secondaires ont été signalés, notamment les suivants :

- hypotension (tension artérielle basse);
- neuropathie périphérique (faiblesse, engourdissement des membres, lésions aux nerfs) et fracture/paralysie spinales;
- diminution du nombre de globules blancs;
- troubles du foie, y compris des lésions hépatiques graves;
- inflammation du poumon (pneumopathie interstitielle), fibrose pulmonaire (maladie pulmonaire), dyspnée (difficulté à respirer);
- troubles menstruels;
- apoplexie hypophysaire, dont les symptômes comprennent : maux de tête soudains, vomissements, troubles visuels, paralysie des muscles de l'œil (ophtalmoplégie), éruption cutanée, urticaire (zones rouges surélevées qui se forment sur la peau et qui piquent), symptômes apparentés à la ténosynovite (inflammation du tendon), altération de l'état mental et, parfois, collapsus cardiovasculaire.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	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		✓	
Douleur vive à la poitrine ou à l'abdomen		✓	
Troubles de la vision		✓	
TRÈS RARE			
Syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique (réaction cutanée ou éruption cutanée sévère) : rougeur, cloques et (ou) peau qui pèle sur le corps ou au niveau des lèvres, des yeux, de la bouche, des voies nasales ou des parties génitales, avec fièvre, frissons, maux de tête, toux, courbatures ou ganglions enflés			✓
FRÉQUENCE INCONNUE			
Réactions d'hypersensibilité, y compris l'anaphylaxie (réactions allergiques sévères) : fièvre, éruptions cutanées, urticaire, démangeaisons, essoufflement, apparition soudaine d'une respiration sifflante et d'une douleur ou d'un serrement à la poitrine, écoulement nasal, démangeaisons des yeux et larmolement, enflure des paupières, du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge			✓

Fibrose pulmonaire ou pneumopathie interstitielle (inflammation du poumon) : apparition ou aggravation d'un essoufflement ou d'une toux sèche, des manifestations fréquemment observées à l'effort		✓	
---	--	---	--

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets secondaires (www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation

Gardez le médicament entre 15 et 25 °C. Protégez contre le gel.

Pour en savoir plus sur LUPRON DEPOT :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html), le site Web du fabricant (www.abbvie.ca), ou peut être obtenu en composant le 1-888-704-8271.

Le présent feuillet a été rédigé par Corporation AbbVie.

Dernière révision : 19 mars 2024

Directives d'utilisation
Pr LUPRON DEPOT®
acétate de leuprolide pour suspension à effet prolongé

Seringue à double compartiment préremplie

3,75 mg (libération prolongée sur 1 mois)

7,5 mg (libération prolongée sur 1 mois)

11,25 mg (libération prolongée sur 3 mois)

22,5 mg (libération prolongée sur 3 mois)

30 mg (libération prolongée sur 4 mois)

Avec solvant stérile

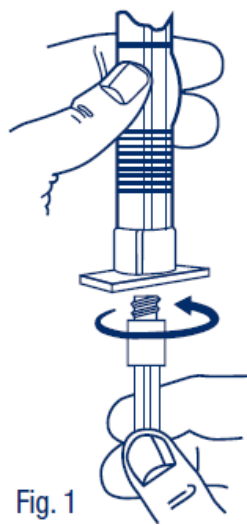
LUPRON DEPOT doit être administré par injection intramusculaire, après reconstitution du produit, sous la supervision d'un professionnel de la santé. En raison de différences dans la libération du produit, une dose fractionnée de la préparation à libération prolongée sur 3 ou 4 mois n'est pas équivalente à une même dose d'une préparation à libération prolongée sur 1 mois et ne doit donc pas être administrée.

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.

Suivez les étapes ci-dessous chaque fois que vous utilisez LUPRON DEPOT.

Préparation de l'injection

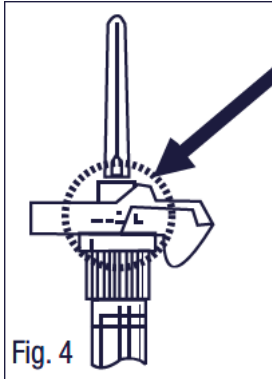
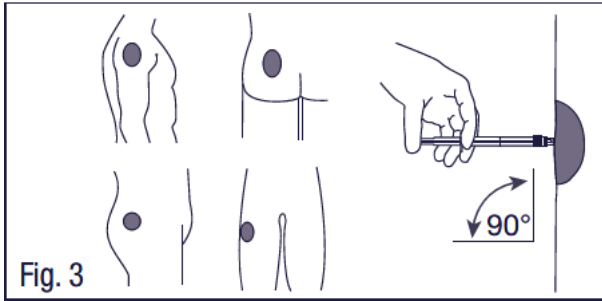
ÉTAPE 1



- 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 (fig. 1).
- 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.

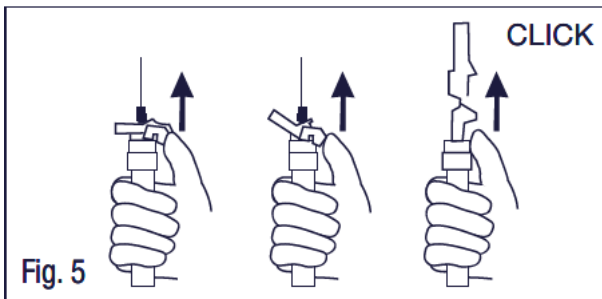
<p>ÉTAPE 2</p>	<p>Tenez la seringue en position verticale et faites passer le solvant dans le compartiment se trouvant près de l'aiguille en poussant lentement (de 6 à 8 secondes) le piston jusqu'à ce que le premier disque se trouve vis-à-vis de la ligne bleue au milieu du corps de la seringue.</p>
<p>ÉTAPE 3</p> <div data-bbox="418 548 654 1062" data-label="Image"> </div> <p>Fig. 2</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Maintenez la seringue en position verticale. Agitez doucement la seringue pour bien mélanger les microsphères (poudre) et obtenir une suspension homogène (fig. 2). • La suspension aura une consistance laiteuse. 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.
<p>ÉTAPE 4</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 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.

ÉTAPE 5



- Après la reconstitution, injectez tout le contenu de la seringue par voie intramusculaire en enfonçant l'aiguille à un angle de 90 degrés dans la région fessière, la face antérieure de la cuisse ou le muscle deltoïde; il faut alterner les points d'injection (fig. 3). La suspension se dépose très rapidement après la reconstitution; **on doit donc administrer LUPRON DEPOT immédiatement après l'avoir reconstitué.**
- **Remarque :** Si vous percez accidentellement un vaisseau sanguin et que du sang était aspiré, vous pourriez le voir juste sous le raccord luer, à travers le dispositif de sécurité LuproLoc® transparent (fig. 4). Si vous notez la présence de sang, retirez immédiatement l'aiguille de la peau et n'injectez pas le médicament.

ÉTAPE 6



- Après l'injection, retirez l'aiguille de la peau, puis poussez **immédiatement** vers l'avant la flèche du dispositif de sécurité LuproLoc jusqu'à ce que le dispositif soit entièrement déployé, et que vous entendiez un CLIC (fig. 5).

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.

Jetez les seringues conformément à la réglementation/procédure locale.

Besoin d'aide?

Veillez composer le 1-888-704-8271 :

si vous avez des questions au sujet du médicament ou de la marche à suivre;

si la seringue se brise ou devient inutilisable pour quelque raison que ce soit et que vous devez la remplacer.

Le présent feuillet a été rédigé par Corporation AbbVie.

Dernière révision : 19 mars 2024