

MONOGRAPHIE

**LUPRON®**

Acétate de leuprolide injectable

5 mg/mL

Flacons multidoses

de 2,8 mL

**LUPRON DEPOT®**

Acétate de leuprolide pour suspension à effet prolongé

Seringues à double compartiment préremplies

7,5 mg/seringue [libération prolongée (SR) sur 1 mois] avec solvant stérile

22,5 mg/seringue [libération prolongée (SR) sur 3 mois] avec solvant stérile

30,0 mg/seringue [libération prolongée (SR) sur 4 mois] avec solvant stérile

Analogue de l'hormone de libération de la gonadotrophine

TAP Pharmaceuticals  
Division de TAP Pharmaceuticals  
675 N. Field Drive  
Deerfield, Illinois 60015  
États-Unis

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

DATE DE PRÉPARATION :  
le 11 mars 1999

DATE DE LA DERNIÈRE RÉVISION :  
le 18 juin 2004

DATE DE RÉVISION :  
le 20 mai 2005

N° de contrôle : 078426 NOTE POUR DÉPÔT

## MONOGRAPHIE

### NOM DU PRODUIT

#### **LUPRON<sup>®</sup>**

Acétate de leuprolide injectable  
5 mg/mL  
Flacons multidoses  
de 2,8 mL

#### **LUPRON DEPOT<sup>®</sup>**

Acétate de leuprolide pour suspension à effet prolongé

7,5 mg/seringue [libération prolongée (SR) sur 1 mois] avec solvant stérile  
22,5 mg/seringue [libération prolongée (SR) sur 3 mois] avec solvant stérile  
30,0 mg/seringue [libération prolongée (SR) sur 4 mois] avec solvant stérile

### CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Analogue de l'hormone de libération de la gonadotrophine

### ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

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

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

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

La biodisponibilité du leuprolide est comparable, qu'il soit administré par voie sous-cutanée ou intraveineuse. Sa demi-vie plasmatique est de 2,9 heures (voir **PHARMACOLOGIE**).

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

## **Généralités**

Des études effectuées chez l'être humain et chez l'animal indiquent que l'administration prolongée d'acétate de leuprolide inhibe la production des gonadotrophines, après l'avoir d'abord stimulée. Par conséquent, elle supprime la stéroïdogénèse ovarienne ou testiculaire. L'effet thérapeutique du leuprolide dans le traitement des tumeurs hormonodépendantes, telles que le cancer de la prostate, fait suite à la diminution 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[ $\alpha$ ]-anthracène [DMBA] chez des rates) et entraîne l'atrophie des organes reproducteurs. Certaines études réalisées avec des animaux semblent indiquer que le leuprolide aurait un autre mécanisme d'action, c'est-à-dire qu'il agirait directement sur les gonades en exerçant un rétrocontrôle négatif sur les récepteurs des gonadotrophines.

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

## **Pharmacocinétique**

### **Absorption**

On a administré par injection une dose unique de LUPRON DEPOT à 7,5 mg (SR sur 1 mois) à des patients adultes. La concentration plasmatique de pointe moyenne du leuprolide atteignait presque 20 ng/mL à quatre heures, puis a baissé à 0,36 ng/mL à quatre semaines. Toutefois, l'épreuve utilisée pendant l'étude n'a pas permis de distinguer le leuprolide inchangé d'un métabolite principal inactif. On a repéré 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 de pointe moyenne du leuprolide atteignait 48,9 ng/mL à quatre heures, puis a baissé à 0,67 ng/mL à 12 semaines. Le leuprolide semble être libéré à un débit constant après l'apparition de l'état d'équilibre (au cours de la troisième semaine après l'injection), ce qui a permis la stabilité des concentrations plasmatiques

pendant toute la durée de la période de 12 semaines. Les concentrations de leuprolide étaient décelables à toutes les mesures chez tous les patients au cours de cette période de 12 semaines. L'augmentation initiale des concentrations, suivie de la baisse rapide jusqu'à l'état d'équilibre, était semblable au schéma de libération de la préparation mensuelle.

On a administré par injection une dose unique de LUPRON DEPOT à 30,0 mg (SR sur 4 mois) à 16 patients atteints d'un cancer de la prostate qui avaient subi une orchidectomie. La concentration plasmatique moyenne du leuprolide était de 59,3 ng/mL à quatre heures, puis a baissé à 0,30 ng/mL à 16 semaines. Pendant les semaines 3,5 à 16, la concentration plasmatique moyenne du leuprolide était de  $0,44 \pm 0,20$  ng/mL (plage : 0,20-1,06).

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

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

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

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

#### Excrétion

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

#### Populations particulières

La pharmacocinétique du médicament chez les patients souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique n'a pas été établie.

## **INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE**

### **Cancer de la prostate**

LUPRON (acétate de leuprolide) injectable et LUPRON DEPOT (acétate de leuprolide pour suspension à effet prolongé) sont indiqués dans le traitement palliatif du cancer avancé (stade D<sub>2</sub>) de la prostate, sensible aux hormones sexuelles.

## **CONTRE-INDICATIONS**

### **Généralités**

LUPRON (acétate de leuprolide) injectable et LUPRON DEPOT (acétate de leuprolide pour suspension à effet prolongé) sont contre-indiqués chez les patients présentant une hypersensibilité à ce médicament, à ses constituants ou à des nonapeptides semblables. Des cas isolés d'anaphylaxie ont été signalés.

## **MISES EN GARDE**

### **Cancer de la prostate**

- a) 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 (voir **ÉTUDES CLINIQUES**).

L'aggravation des symptômes peut entraîner la paralysie, avec ou sans complications mortelles. Chez les patients présentant un risque, le médecin peut envisager d'amorcer le traitement en administrant LUPRON (acétate de leuprolide) injectable quotidiennement pendant les deux premières semaines. L'aggravation de l'état clinique peut parfois nécessiter la cessation du traitement et (ou) une intervention chirurgicale.

- b) Les signes et symptômes urinaires peuvent empirer chez les patients ayant déjà souffert d'uropathie obstructive. Il faut donc soumettre ces patients à une étroite surveillance pendant la première semaine de traitement (voir **PRÉCAUTIONS**).
- c) Les patients présentant des métastases vertébrales doivent être surveillés de près au début du traitement au leuprolide (voir **PRÉCAUTIONS**).
- d) L'administration prolongée de leuprolide entraîne un arrêt de la production des gonadotrophines hypophysaires et des hormones gonadiques, accompagné des

symptômes cliniques de l'hypogonadisme. On n'a pas encore déterminé si cet effet est réversible.

- e) LUPRON DEPOT à 22,5 mg (SR sur 3 mois) et LUPRON DEPOT à 30,0 mg (SR sur 4 mois) ne sont pas indiqués chez la femme et l'enfant. On trouvera les renseignements sur le traitement de la femme et de l'enfant à l'aide de LUPRON DEPOT dans la monographie de LUPRON DEPOT à 3,75 mg et à 11,25 mg (endométriose) et de LUPRON DEPOT à 3,75 mg et à 7,5 mg (pour le traitement de la puberté précoce d'origine centrale), respectivement.

## **PRÉCAUTIONS**

### **Généralités**

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

### **Cancer de la prostate**

- a) L'administration de leuprolide provoque parfois une exacerbation de l'ostéalgie et des signes et symptômes urinaires pendant la première semaine de traitement (voir **MISES EN GARDE**). Ces effets sont occasionnellement associés à une élévation transitoire des taux de testostérone et de dihydrotestostérone qui atteignent un pic (de 50 à 100 % au-dessus des valeurs de départ) à la 72<sup>e</sup> heure.

On a signalé une ostéalgie dans environ 10 % des cas. La douleur variait tant en intensité (légère, modérée ou forte) qu'en fréquence et exigeait habituellement, en guise de traitement symptomatique et de soutien, l'administration d'analgésiques légers par voie orale, ainsi que du repos. Dans certains cas, il a été nécessaire de donner des analgésiques narcotiques par voie parentérale.

Une obstruction urinaire peut survenir chez les patients ayant déjà souffert d'une uropathie obstructive. Dans ce cas, il peut être nécessaire de pratiquer un cathétérisme.

- b) On doit soumettre les patients traités par le leuprolide à des épreuves de laboratoire et à des examens physiques réguliers (notamment, concentration de testostérone, de dihydrotestostérone, de l'antigène spécifique de la prostate [ASP] et de phosphatase acide prostatique ou de phosphatase acide).
- c) On peut se servir de la scintigraphie osseuse pour surveiller les effets du 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.

- d) Modifications de la densité osseuse : la perte osseuse peut être le résultat du vieillissement et peut également survenir au cours de l'hypoandrogénie médicamenteuse secondaire à l'administration prolongée d'acétate de leuprolide. Chez les patients présentant des facteurs de risque importants de perte de densité et (ou) de masse osseuses en raison d'antécédents familiaux d'ostéoporose, de l'administration prolongée de corticostéroïdes ou d'anticonvulsivants ou de l'abus d'alcool ou de tabac, l'acétate de leuprolide peut présenter des risques supplémentaires. Chez ces patients, on doit évaluer soigneusement le rapport entre les bienfaits et les risques avant d'entreprendre un traitement à l'acétate de leuprolide.

#### Risque de dépendance

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

#### Interactions médicamenteuses

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

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

#### Interactions entre le leuprolide et les 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 le traitement par LUPRON DEPOT (acétate de leuprolide pour suspension à effet prolongé) peuvent donc être trompeurs.

#### Effet du leuprolide sur les épreuves de laboratoire

Comme on peut le prévoir (voir **PHARMACOLOGIE**), le leuprolide a un effet sur certains paramètres sériques et urinaires pendant la première semaine de traitement : une élévation des taux d'azote uréique du sang, de la créatinine, de la phosphatase acide, de la testostérone et de la dihydrotestostérone est prévisible. Si on administre le leuprolide à longue échéance, 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.

La réponse au traitement par LUPRON et LUPRON DEPOT doit être évaluée en mesurant les concentrations sériques de la testostérone, de l'antigène spécifique de la prostate et de la phosphatase acide prostatique. Chez la plupart des patients, les concentrations de testostérone ont

augmenté au-delà des valeurs de départ pendant la première semaine; à la fin de la deuxième semaine, elles étaient revenues aux valeurs de départ ou à une concentration plus faible. Pendant l'étude sur LUPRON DEPOT à 30,0 mg (SR sur 4 mois), on a observé des concentrations caractéristiques de la castration après deux à quatre semaines; ces concentrations ont ensuite été maintenues chez la plupart des patients (45/49) pendant toute la période où ils ont continué à recevoir leurs injections (voir **ÉTUDES CLINIQUES**).

## **EFFETS SECONDAIRES**

### **Cancer de la prostate**

Certains effets secondaires du leuprolide sont liés à son action pharmacologique spécifique, notamment : augmentation et diminution des taux des hormones sexuelles.

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

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

La relation entre ces observations et l'administration de leuprolide n'est pas établie.

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

#### a) **LUPRON (acétate de leuprolide) injectable**

Les effets secondaires suivants, observés dans deux études cliniques, sont considérés comme reliés au traitement par le leuprolide : bouffées de chaleur (49-55 %), impuissance et baisse de la libido (3-10 %), réactions au point d'injection, ecchymoses et érythème (4-15 %), atrophie des testicules et des organes génitaux (7-13 %) et éruptions prurigineuses (3 %).

Les effets secondaires suivants ont également été signalés chez les patients traités par LUPRON injectable. Les réactions considérées comme non associées au médicament ne sont pas mentionnées.

**Appareil cardiovasculaire** : insuffisance cardiaque congestive, modifications de l'ECG et ischémie, hypertension, hypotension, infarctus du myocarde,

	souffle, phlébite et thrombose, embolie pulmonaire, accès ischémique transitoire et accident cérébrovasculaire, arythmies.
<u>Appareil digestif :</u>	constipation, dysphagie, saignements et malaises gastrointestinaux, dysfonctionnement hépatique, ulcère gastroduodéal, polypes rectaux, anorexie.
<u>Système endocrinien :</u>	sensibilité ou douleurs mammaires, augmentation de la libido, hypertrophie thyroïdienne, gynécomastie.
<u>Système sanguin et lymphatique :</u>	anémie, diminution du nombre de globules blancs.
<u>Appareil locomoteur :</u>	spondylose ankylosante, arthralgie, fibrose pelvienne, myalgie, spasmes.
<u>Système nerveux central et périphérique :</u>	anxiété, vision trouble, étourdissements et sensation de tête légère, céphalées, troubles auditifs, troubles du sommeil, léthargie, troubles mnésiques, sautes d'humeur, nervosité, engourdissement, paresthésie, neuropathie périphérique, fracture/paralysie spinales, syncope ou voile noir, altération du goût.
<u>Appareil respiratoire :</u>	toux, frottement pleural, pneumonie, fibrose pulmonaire, infiltrat pulmonaire, troubles respiratoires, congestion sinusale.
<u>Système tégumentaire :</u>	cancer de la peau et de l'oreille, sécheresse de la peau, ecchymoses, alopecie, démangeaisons, pigmentation, lésions cutanées.
<u>Appareil génito-urinaire :</u>	spasmes de la vessie, incontinence, œdème du pénis, douleur prostatique, obstruction urinaire, infection des voies urinaires, hématurie.
<u>Réactions diverses :</u>	dépression, hypoglycémie, hypoprotéinémie, augmentation des taux de créatinine et d'azote uréique du sang, infection et inflammation, troubles ophtalmiques, œdème (os temporal), asthénie, fatigue, fièvre.

b) LUPRON DEPOT (acétate de leuprolide pour suspension à effet prolongé)

Dans une étude clinique sur LUPRON DEPOT à 7,5 mg (SR sur 1 mois), les effets secondaires suivants avaient une relation possible ou probable avec l'administration du médicament, comme le médecin traitant l'a décrit, chez 5 % ou plus des patients (voir le Tableau 1). Les réactions considérées comme non associées au médicament ne sont pas mentionnées.

<b>Tableau 1</b> <b>Effets secondaires ayant une relation possible ou probable avec les médicaments à l'étude et signalés chez 5 % ou plus des patients ayant reçu LUPRON DEPOT à 7,5 mg (SR sur 1 mois)</b>	
<b>Appareil ou système</b>	<b>LUPRON DEPOT à 7,5 mg (SR sur 1 mois) n = 56 (%)</b>
<b>Appareil cardiovasculaire</b> œdème	7 (12,5)
<b>Appareil digestif</b> nausées/vomissements	3 (5,4)
<b>Système endocrinien</b> atrophie des testicules* bouffées de chaleur* impuissance*	3 (5,4) 33 (58,9) 3 (5,4)
<b>Système nerveux central et périphérique</b> douleur généralisée	4 (7,1)
<b>Appareil respiratoire</b> dyspnée	3 (5,4)
<b>Réactions diverses</b> asthénie	3 (5,4)
<b>Épreuves de laboratoire :</b>	On a observé une hausse de certaines d'entre elles, mais il est difficile d'évaluer ces anomalies chez cette population.
LDH (plus de deux fois supérieur au taux normal)	3 (5,4)
Phosphatase alcaline (plus d'une fois et demie supérieur au taux normal)	5 (8,9)
* Effet physiologique attribuable à la diminution du taux de testostérone	

Dans la même étude, on a signalé les effets secondaires suivants chez moins de 5 % des patients recevant LUPRON DEPOT à 7,5 mg (SR sur 1 mois) :

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

Dans deux études cliniques sur LUPRON DEPOT à 22,5 mg (SR sur 3 mois), les effets secondaires suivants avaient une relation possible ou probable avec l'administration du médicament, comme le médecin traitant l'a décrit, chez 5 % ou plus des patients (voir le Tableau 2). **Chez les patients souffrant de cancer métastatique de la prostate, il est souvent difficile d'établir la causalité entre l'administration du médicament et les effets signalés.** Les réactions considérées comme non associées au médicament ne sont pas mentionnées.

<b>Tableau 2</b> <b>Effets secondaires ayant une relation possible ou probable avec les médicaments à l'étude et signalés chez 5 % ou plus des patients ayant reçu LUPRON DEPOT à 22,5 mg (SR sur 3 mois)</b>	
<b>Appareil ou système</b>	<b>LUPRON DEPOT à 22,5 mg (SR sur 3 mois) n = 94 (%)</b>
<b>Organisme entier</b>	
asthénie	7 (7,4)
douleur généralisée	25 (26,6)
céphalées	6 (6,4)
réaction au point d'injection	13 (13,8)
<b>Appareil cardiovasculaire</b>	
bouffées de chaleur/sudation*	55 (58,5)
<b>Appareil digestif</b>	
troubles gastrointestinaux	15 (16,0)
<b>Appareil locomoteur</b>	
troubles articulaires	11 (11,7)
<b>Système nerveux central et périphérique</b>	
étourdissements/vertiges	6 (6,4)
insomnie/troubles du sommeil	8 (8,5)
troubles neuromusculaires	9 (9,6)
<b>Appareil respiratoire</b>	
troubles respiratoires	6 (6,4)
<b>Peau et annexes cutanées</b>	
réactions cutanées	8 (8,5)
<b>Appareil génito-urinaire</b>	
atrophie des testicules*	19 (20,2)
troubles urinaires	14 (14,9)
* Effet physiologique attribuable à la diminution du taux de testostérone	

Dans ces mêmes études, on a signalé les effets secondaires suivants chez moins de 5 % des patients recevant 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.
Appareil digestif :	anorexie, ulcère duodéal, augmentation de l'appétit, soif/xérostomie.
Système sanguin et lymphatique :	anémie, lymphœdème.
Troubles métaboliques et nutritionnels :	déshydratation, œdème.

Système nerveux central et périphérique :	anxiété, illusions, dépression, hypoesthésie, diminution de la libido*, nervosité, paresthésie.
Appareil respiratoire :	épistaxis, pharyngite, épanchement pleural, pneumonie.
Organes des sens :	troubles de la vision, amblyopie, sécheresse oculaire, acouphènes.
Appareil génito-urinaire :	gynécomastie, impuissance*, troubles pénien, troubles testiculaires.

Épreuves de laboratoire : on a observé des anomalies de certaines d'entre elles, mais il est difficile de les évaluer chez cette population. On a observé ce qui suit chez  $\geq 5$  % des patients : élévation des taux d'azote uréique du sang, hyperglycémie, hyperlipidémie (cholestérol total, cholestérol LDL, triglycérides), hyperphosphatémie, anomalies dans les épreuves de la fonction hépatique, augmentation des temps de Quick (PT) et de céphaline (PTT). Les anomalies suivantes ont également été rapportées : diminution du nombre de plaquettes, baisse du taux de potassium et augmentation du nombre de globules blancs.

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

On a administré LUPRON DEPOT à 30,0 mg (SR sur 4 mois) au cours d'études cliniques visant à évaluer ce médicament pendant 32 semaines ou plus chez 49 patients atteints d'un cancer de la prostate, n'ayant pas subi d'orchidectomie, et pendant plus de 20 semaines chez 24 patients atteints d'un cancer de la prostate et ayant subi une orchidectomie.

Chez la majorité des patients qui n'avaient pas subi d'orchidectomie, les concentrations de testostérone ont augmenté de 50 % ou plus par rapport aux valeurs de départ pendant la première semaine de traitement par LUPRON DEPOT; à la fin de la deuxième semaine de traitement, elles étaient revenues aux valeurs de départ ou à une concentration plus faible. Par conséquent, 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 obstruction urinaire ou une hématurie 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 (voir **MISES EN GARDE** et **PRÉCAUTIONS**).

Dans les études cliniques décrites ci-dessus, on a signalé les effets secondaires suivants chez 5 % ou plus des patients pendant la période de traitement, sans égard à la causalité (voir le Tableau 3).

<b>Tableau 3</b> <b>Effets secondaires signalés, sans égard à la causalité, chez 5 % ou plus des patients ayant reçu LUPRON DEPOT à 30,0 mg (SR sur 4 mois)</b>		
<b>COSTART</b>	<b>LUPRON DEPOT à 30,0 mg (SR sur 4 mois)</b>	
<b>Appareil ou système</b>	<b>Groupe sans orchidectomie</b>  n = 49 (%) Étude 013	<b>Groupe ayant subi une orchidectomie</b>  n = 24 (%) Étude 012
<u>Organisme entier</u>		
asthénie	6 (12,2)	1 (4,2)
syndrome grippal	6 (12,2)	0 (0,0)
douleur généralisée	16 (32,7)	1 (4,2)
céphalées	5 (10,2)	1 (4,2)
réaction au point d'injection	4 (8,2)	9 (37,5)
<u>Appareil cardiovasculaire</u>		
bouffées de chaleur/sudation*	23 (46,9)	2 (8,3)
<u>Appareil digestif</u>		
troubles gastrointestinaux	5 (10,2)	3 (12,5)
<u>Troubles métaboliques et nutritionnels</u>		
déshydratation	4 (8,2)	0 (0,0)
œdème	4 (8,2)	5 (20,8)
<u>Appareil locomoteur</u>		
troubles articulaires	8 (16,3)	1 (4,2)
myalgie	4 (8,2)	0 (0,0)
<u>Système nerveux</u>		
étourdissements/vertiges	3 (6,1)	2 (8,3)
troubles neuromusculaires	3 (6,1)	1 (4,2)
paresthésie	4 (8,2)	1 (4,2)
<u>Appareil respiratoire</u>		
troubles respiratoires	4 (8,2)	1 (4,2)
<u>Peau et annexes cutanées</u>		
réactions cutanées	6 (12,2)	0 (0,00)
<u>Appareil génito-urinaire</u>		
troubles urinaires	5 (10,2)	4 (16,7)

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

Dans ces mêmes études, on a signalé les effets secondaires suivants chez moins de 5 % des patients recevant LUPRON DEPOT à 30,0 mg (SR sur 4 mois) :

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

† Effets physiologiques prévisibles attribuables à la diminution du taux de testostérone.

Épreuves de laboratoire : On a observé des anomalies de certains résultats, mais il est difficile de les évaluer chez cette population. On a observé ce qui suit chez  $\geq 5\%$  des patients : diminution du taux de bicarbonate, diminution de l'hémoglobine, de l'hématocrite et du nombre de globules rouges, hyperlipidémie (cholestérol total, cholestérol LDL, triglycérides), réduction du cholestérol HDL, éosinophilie, augmentation du taux de glucose, élévation des résultats aux épreuves de la fonction hépatique (ALT [SGPT], AST [SGOT], GGT, LDH), augmentation du taux de phosphore. Les anomalies suivantes ont également été rapportées : élévation des taux d'azote uréique du sang, augmentation du temps de Quick (PT), leucopénie, thrombocytopénie, hyperuricurie, anomalies urinaires.

### **Expérience postcommercialisation**

Pendant la période de postcommercialisation (qui porte également sur d'autres formes posologiques et d'autres populations de patients), les effets secondaires suivants ont été signalés :

<u>Appareil cardiovasculaire</u> :	hypotension;
<u>Système sanguin et lymphatique</u> :	diminution du nombre de globules blancs;
<u>Système nerveux central et périphérique</u> :	neuropathie périphérique, fracture/paralysie spinales
<u>Système tégumentaire</u> :	éruptions cutanées, urticaire, réactions de photosensibilité;
<u>Appareil locomoteur</u> :	symptômes apparentés à la ténosynovite;
<u>Appareil génito-urinaire</u> :	douleur prostatique;
<u>Réactions diverses</u> :	réactions au point d'injection, incluant douleur, inflammation, abcès stérile, induration et hématome.

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

### Modification de la densité osseuse

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

Veillez consulter les autres monographies de LUPRON et LUPRON DEPOT pour connaître les effets secondaires signalés chez les femmes et chez les enfants.

### **SURDOSAGE : SYMPTÔMES ET TRAITEMENT**

Chez le rat, l'administration sous-cutanée d'une dose de leuprolide de 250 à 500 fois supérieure à celle qui est recommandée par kilogramme chez l'homme provoque la dyspnée, une diminution de l'activité et une irritation au point d'injection.

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

### **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**

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

**LUPRON** (acétate de leuprolide) injectable

La dose recommandée de LUPRON est de 1 mg (0,2 mL), **administré par voie sous-cutanée en une seule injection quotidienne** (voir **INSTRUCTIONS D'UTILISATION** et **RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DU PATIENT**).

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

**LUPRON DEPOT** (acétate de leuprolide pour suspension à effet prolongé)

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

Posologie recommandée de LUPRON DEPOT à 22,5 mg (SR sur 3 mois) : **une injection intramusculaire une fois tous les trois mois**, une fois le produit reconstitué à l'aide du solvant spécial (voir **INSTRUCTIONS SPÉCIALES D'UTILISATION DE LUPRON DEPOT** et **RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DU PATIENT**). En raison de caractéristiques de libération différentes, une dose fractionnée de la formule à libération prolongée sur trois mois ne correspond pas à une dose équivalente de la formule mensuelle et ne doit pas être utilisée.

Posologie recommandée de LUPRON DEPOT à 30,0 mg (SR sur 4 mois) : **une injection intramusculaire une fois tous les quatre mois (16 semaines)**, une fois le produit reconstitué à l'aide du solvant spécial (voir **INSTRUCTIONS SPÉCIALES D'UTILISATION DE LUPRON DEPOT** et **RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DU PATIENT**). En raison de caractéristiques de libération différentes, une dose fractionnée de la formule à libération prolongée sur quatre mois ne correspond pas à une dose équivalente de la formule mensuelle et ne doit pas être utilisée.

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

## RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

### Substance médicamenteuse

Dénomination commune : acétate de leuprolide

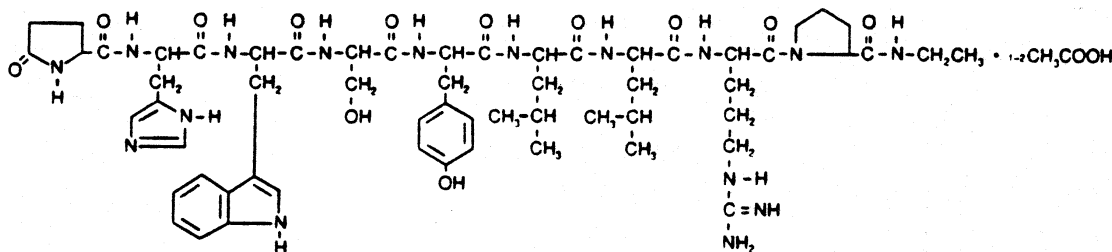
Dénomination chimique :

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

ou : Acétate de des-glycine<sup>10</sup>, [D-leucine<sup>67</sup>] LH-RH éthylamide

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

Formule développée :



Formule moléculaire : C<sub>59</sub>H<sub>84</sub>N<sub>16</sub>O<sub>12</sub>•C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

Poids moléculaire : 1209,41 (sous forme de base libre)

Description :

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.

### Composition

LUPRON (acétate de leuprolide) injectable

Outre **5 mg/mL d'acétate de leuprolide**, chaque flacon multidose de 2,8 mL renferme du chlorure de sodium (6,3 mg/mL) pour ajuster la tonicité, de l'alcool benzylique ajouté à titre de conservateur (9,0 mg/mL) et de l'eau stérile pour préparations injectables USP. Le pH peut être ajusté à l'aide d'hydroxyde de sodium et (ou) d'acide acétique.

LUPRON DEPOT (acétate de leuprolide pour suspension à effet prolongé)

### SR sur 1 mois

LUPRON DEPOT à 7,5 mg (SR sur 1 mois) se présente en seringues à double compartiment préremplies contenant des microsphères lyophilisées stériles d'acétate de leuprolide incorporées à un copolymère biodégradable d'acides lactique et glycolique.

Le compartiment supérieur (près de l'aiguille) de la seringue à double compartiment préremplie de LUPRON DEPOT à 7,5 mg (SR sur 1 mois) renferme de l'acétate de leuprolide (7,5 mg), de la gélatine purifiée (1,3 mg), un copolymère des acides DL-lactique et glycolique (66,2 mg) et du D-mannitol (13,2 mg).

Le compartiment inférieur de solvant (près du piston) renferme de la carboxyméthylcellulose sodique (5,0 mg), du D-mannitol (50,0 mg), du polysorbate 80 (1,0 mg), de l'eau pour préparations injectables USP et de l'acide acétique glacial USP pour ajuster le pH.

Une fois mélangées au solvant, les microsphères lyophilisées stériles entrent en suspension, à injecter par voie intramusculaire **UNE FOIS PAR MOIS**.

### SR sur 3 mois

LUPRON DEPOT à 22,5 mg (SR sur 3 mois) se présente en seringues à double compartiment préremplies contenant des microsphères lyophilisées stériles d'acétate de leuprolide incorporées à un polymère biodégradable d'acide polylactique.

Le compartiment supérieur (près de l'aiguille) de la seringue à double compartiment préremplie de LUPRON DEPOT à 22,5 mg (SR sur 3 mois) renferme de l'acétate de leuprolide (22,5 mg), de l'acide polylactique (198,6 mg) et du D-mannitol (38,9 mg).

Le compartiment inférieur de solvant (près du piston) renferme de la carboxyméthylcellulose sodique (7,5 mg), du D-mannitol (75,0 mg), du polysorbate 80 (1,5 mg), de l'eau pour préparations injectables USP et de l'acide acétique glacial USP pour ajuster le pH.

Une fois mélangées au solvant, les microsphères lyophilisées stériles entrent en suspension, à injecter par voie intramusculaire **UNE FOIS TOUS LES TROIS MOIS**.

### SR sur 4 mois

LUPRON DEPOT à 30,0 mg (SR sur 4 mois) se présente en seringues à double compartiment préremplies contenant des microsphères lyophilisées stériles d'acétate de leuprolide incorporées à un polymère biodégradable d'acide polylactique.

Le compartiment supérieur (près de l'aiguille) de la seringue à double compartiment préremplie de LUPRON DEPOT à 30,0 mg (SR sur 4 mois) renferme de l'acétate de leuprolide (30,0 mg), de l'acide polylactique (264,8 mg) et du D-mannitol (51,9 mg).

Le compartiment inférieur de solvant (près du piston) renferme de la carboxyméthylcellulose sodique (7,5 mg), du D-mannitol (75,0 mg), du polysorbate 80 (1,5 mg), de l'eau pour préparations injectables USP et de l'acide acétique glacial pour ajuster le pH.

Une fois mélangées au solvant, les microsphères lyophilisées stériles entrent en suspension, à injecter par voie intramusculaire **UNE FOIS TOUS LES QUATRE MOIS**.

**Stabilité et conditions d'entreposage :**

Flacons multidoses

LUPRON (acétate de leuprolide) injectable à 5 mg/mL : conserver au réfrigérateur entre 2 et 8 °C (36 et 46 °F).

Seringues à double compartiment préremplies

Seringues de LUPRON DEPOT (acétate de leuprolide pour suspension à effet prolongé) à 7,5 mg (SR sur 1 mois), à 22,5 mg (SR sur 3 mois) et à 30,0 mg (SR sur 4 mois) : conserver entre 15 et 25 °C (59 et 77 °F). Craint le gel.

**PRÉSENTATION**

**LUPRON (acétate de leuprolide) injectable - Flacons et nécessaires**

LUPRON se présente en flacons multidoses stériles de 2,8 mL destinés à l'usage sous-cutané.

LUPRON est également offert en nécessaires de 14 jours. Un nécessaire d'administration de 14 jours pour le patient comprend un flacon de LUPRON, 28 tampons, 14 seringues et un dépliant RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DU PATIENT/Instructions d'utilisation.

**LUPRON DEPOT (acétate de leuprolide pour suspension à effet prolongé)**

LUPRON DEPOT est offert en nécessaires uniservices de 7,5 mg (SR sur 1 mois), de 22,5 mg (SR sur 3 mois) et de 30,0 mg (SR sur 4 mois). Un nécessaire comprend une seringue à double compartiment préremplie avec aiguille de calibre 23, deux tampons d'alcool et les documents suivants : Renseignements à l'intention du patient, Instructions spéciales d'utilisation de Lupron Depot et Dépliant de conditionnement.

## **INSTRUCTIONS SPÉCIALES D'UTILISATION DE LUPRON DEPOT**

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

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 :

### **LUPRON DEPOT à 7,5 mg (SR sur 1 mois) :**

1. Vissez le piston blanc sur le disque de caoutchouc à l'extrémité de la seringue, jusqu'à ce que le disque commence à tourner.
2. 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.
3. La seringue étant en position verticale, 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.
4. Agitez doucement la seringue pour bien mélanger les microsphères (particules) et obtenir une suspension homogène. La suspension aura une consistance laiteuse.
5. Si les microsphères adhèrent au disque, frappez la seringue de votre doigt.
6. Enlevez la gaine de l'aiguille et poussez le piston pour expulser l'air de la seringue.
7. Après la reconstitution, injectez tout le contenu de la seringue par voie intramusculaire. La suspension se dépose très rapidement après la reconstitution; on doit donc administrer LUPRON DEPOT à 7,5 mg (SR sur 1 mois) immédiatement après l'avoir reconstitué.
8. Retirez la seringue, puis poussez immédiatement vers l'avant la flèche du dispositif de sécurité LuproLoc\* jusqu'à ce que le dispositif soit entièrement déployé, et que vous entendiez un CLIC.

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

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

1. Vissez le piston blanc sur le disque de caoutchouc à l'extrémité de la seringue, jusqu'à ce que le disque commence à tourner.
2. 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.

3. La seringue étant en position verticale, 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.
4. Agitez doucement la seringue pour bien mélanger les microsphères (particules) et obtenir une suspension homogène. La suspension aura une consistance laiteuse.
5. Si les microsphères adhèrent au disque, frappez la seringue de votre doigt.
6. Enlevez la gaine de l'aiguille et poussez le piston pour expulser l'air de la seringue.
7. Après la reconstitution, injectez tout le contenu de la seringue par voie intramusculaire. La suspension se dépose très rapidement après la reconstitution; on doit donc administrer LUPRON DEPOT à 22,5 mg (SR sur 3 mois) immédiatement après l'avoir reconstitué.
8. Retirez la seringue, puis poussez immédiatement vers l'avant la flèche du dispositif de sécurité LuproLoc\* jusqu'à ce que le dispositif soit entièrement déployé, et que vous entendiez un CLIC.

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

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

1. Vissez le piston blanc sur le disque de caoutchouc à l'extrémité de la seringue, jusqu'à ce que le disque commence à tourner.
2. 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.
3. La seringue étant en position verticale, 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.
4. Agitez doucement la seringue pour bien mélanger les microsphères (particules) et obtenir une suspension homogène. La suspension aura une consistance laiteuse.
5. Si les microsphères adhèrent au disque, frappez la seringue de votre doigt.
6. Enlevez la gaine de l'aiguille et poussez le piston pour expulser l'air de la seringue.

7. Après la reconstitution, injectez tout le contenu de la seringue par voie intramusculaire. La suspension se dépose très rapidement après la reconstitution; on doit donc administrer LUPRON DEPOT à 30,0 mg (SR sur 4 mois) immédiatement après l'avoir reconstitué.
8. Retirez la seringue, puis poussez immédiatement vers l'avant la flèche du dispositif de sécurité LuproLoc\* jusqu'à ce que le dispositif soit entièrement déployé, et que vous entendiez un CLIC.

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

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

### **RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DU PATIENT**

#### **NE S'APPLIQUENT QU'À L'ADMINISTRATION SOUS-CUTANÉE QUOTIDIENNE DE LUPRON**

LUPRON est un médicament qui renferme 5 mg d'acétate de leuprolide par mL.

Votre médecin est la personne la plus apte à décider si un symptôme ou une modification de votre état constitue un risque ou non. Suivez fidèlement les directives de votre médecin et communiquez toujours avec lui si vous éprouvez des difficultés.

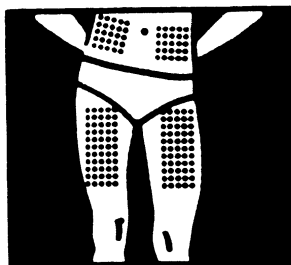
#### **Mode d'utilisation de LUPRON**

1. Vous devez vous donner une injection par jour, comme vous l'a prescrit votre médecin.
2. Il importe que le médecin suive le progrès de votre état à l'occasion de visites régulières.
3. Seule une petite quantité de LUPRON est nécessaire chaque jour. Utilisez la seringue recommandée, soit une seringue jetable stérilisée de ½ cc (voir le dépliant **Instructions d'utilisation**). Les seringues sont fournies avec le nécessaire d'administration pour le patient.
4. À l'occasion, une réaction cutanée locale peut se produire : démangeaisons, rougeur, sensation de brûlure et (ou) enflure au point d'injection. Ces réactions sont habituellement bénignes et disparaissent en quelques jours. Si elles persistent ou s'aggravent, informez-en votre médecin.

5. Vous pouvez avoir des bouffées de chaleur au cours d'un traitement par LUPRON. Si elles persistent et vous incommode, consultez votre médecin.
6. Appelez votre médecin sur-le-champ si vous présentez les symptômes suivants : douleur osseuse intense, bouffées de chaleur importantes, transpiration abondante, vive douleur à la poitrine ou à l'abdomen, enflure ou engourdissement anormaux des membres, nausées ou vomissements persistants, accélération des battements cardiaques, nervosité ou difficulté persistante à uriner.
7. Changez de point d'injection comme vous l'a recommandé votre médecin.

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

SUGGESTION POUR LA  
D'INJECTION



ROTATION DES POINTS

8. Conservez les flacons ou les nécessaires LUPRON au réfrigérateur entre 2 et 8 °C (36 et 46° F) et à l'abri de la lumière (laissez le produit dans son emballage jusqu'à l'emploi).

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

**RAPPELEZ-VOUS :**

1. Consultez votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre tout autre médicament, même un médicament délivré sans ordonnance (contre le rhume ou les nausées, etc.).
2. Si vous oubliez de faire votre injection de LUPRON à l'heure habituelle, faites-la dès que vous y pensez.
3. N'arrêtez pas vos injections quotidiennes parce que vous vous sentez mieux. L'action bienfaisante de LUPRON ne sera assurée qu'à raison d'une injection par jour.
4. Si vous souhaitez obtenir plus de renseignements, consultez votre médecin.

## NE S'APPLIQUENT QU'À L'ADMINISTRATION INTRAMUSCULAIRE DE LUPRON DEPOT

LUPRON DEPOT à 7,5 mg (SR sur 1 mois) renferme 7,5 mg d'acétate de leuprolide sous forme de microsphères à libération progressive. Il doit être reconstitué à l'aide d'un solvant spécial avant d'être **administré par voie intramusculaire une fois par mois**.

LUPRON DEPOT à 22,5 mg (SR sur 3 mois) renferme 22,5 mg d'acétate de leuprolide sous forme de microsphères à libération progressive. Il doit être reconstitué à l'aide du solvant approprié avant d'être **administré par voie intramusculaire une fois tous les trois mois**.

LUPRON DEPOT à 30,0 mg (SR sur 4 mois) renferme 30,0 mg d'acétate de leuprolide sous forme de microsphères à libération progressive. Il doit être reconstitué à l'aide du solvant approprié avant d'être **administré par voie intramusculaire une fois tous les quatre mois**.

Votre médecin est la personne la plus apte à décider si un symptôme ou une modification de votre état constitue un risque ou non. Suivez fidèlement les directives de votre médecin et communiquez toujours avec lui si vous éprouvez des difficultés.

### Mode d'utilisation de LUPRON DEPOT

1. LUPRON DEPOT à 7,5 mg (SR sur 1 mois) est administré **une fois par mois**, tandis que LUPRON DEPOT à 22,5 mg (SR sur 3 mois) est administré **une fois tous les trois mois** et LUPRON DEPOT à 30,0 mg (SR sur 4 mois) est administré **une fois tous les quatre mois**. Suivez les recommandations de votre médecin.
2. Il importe que le médecin suive le progrès de votre état à l'occasion de visites régulières.
3. À l'occasion, une réaction cutanée locale peut se produire : démangeaisons, rougeur, sensation de brûlure et (ou) enflure au point d'injection. Ces réactions sont habituellement bénignes et disparaissent en quelques jours. Si elles persistent ou s'aggravent, informez-en votre médecin.
4. Vous pouvez avoir des bouffées de chaleur au cours d'un traitement par LUPRON DEPOT. Si elles persistent et vous incommode, consultez votre médecin.
5. Appelez votre médecin sur-le-champ si vous présentez les symptômes suivants : douleur osseuse intense, bouffées de chaleur importantes, transpiration abondante, vive douleur à la poitrine ou à l'abdomen, enflure ou engourdissement anormaux des membres, nausées ou vomissements persistants, accélération des battements cardiaques, nervosité ou difficulté persistante à uriner.

**RAPPELEZ-VOUS :**

1. Consultez votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre tout autre médicament, même un médicament délivré sans ordonnance (contre le rhume ou les nausées, etc.).
2. Si vous recevez LUPRON DEPOT à 7,5 mg (SR sur 1 mois), voyez votre médecin **une fois par mois** pour recevoir votre injection. Si vous recevez LUPRON DEPOT à 22,5 mg (SR sur 3 mois), voyez votre médecin **une fois tous les trois mois** pour recevoir votre injection. Si vous recevez LUPRON DEPOT à 30,0 mg (SR sur 4 mois), voyez votre médecin **une fois tous les quatre mois** pour recevoir votre injection.
3. N'arrêtez pas vos injections parce que vous vous sentez mieux. L'action bienfaisante du médicament ne sera assurée qu'à raison d'**une injection par mois** si vous recevez LUPRON DEPOT à 7,5 mg (SR sur 1 mois), d'**une injection tous les trois mois** si vous recevez LUPRON DEPOT à 22,5 mg (SR sur 3 mois) ou encore d'**une injection tous les quatre mois** si vous recevez LUPRON DEPOT à 30,0 mg (SR sur 4 mois).
4. Si vous souhaitez obtenir plus de renseignements, consultez votre médecin.

## **PHARMACOLOGIE ET ENDOCRINOLOGIE**

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

### Pharmacologie animale

#### LUPRON (acétate de leuprolide) injectable

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

- Dans deux études menées chez des rats mâles ne présentant aucune tumeur, le leuprolide a réduit nettement les taux de LH et de FSH et celui de la testostérone dans le plasma. La posologie était de 20 µg deux fois par jour pendant 106 jours dans la première étude et de 20 et de 100 µg deux fois par jour pendant 160 jours dans la seconde.
- Dans une autre étude où l'on a implanté à des rats mâles un cancer prostatique de la série R3327-G, l'administration d'une dose quotidienne de leuprolide, à raison de 1, de 50 ou de 1000 µg/kg pendant 20 jours, s'est traduite par une réduction significative du taux de croissance de la tumeur et a augmenté le taux de survie des animaux.
- On a aussi fait l'essai du leuprolide chez des rates atteintes d'une tumeur mammaire provoquée par l'administration de 7,12-diméthylbenz[ $\alpha$ ]-anthracène (DMBA). Les doses de leuprolide utilisées variaient de 0,01 à 10 µg et ont été administrées deux fois par jour pendant un maximum de 31 jours. À l'exception de la dose de 0,01 µg qui est restée sans effet, toutes les doses de leuprolide employées ont permis la régression de la croissance tumorale au même degré que chez des témoins castrés.

#### LUPRON DEPOT (acétate de leuprolide pour suspension à effet prolongé)

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

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

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

Dans le cadre d'une étude portant sur les effets de LUPRON DEPOT (SR sur 3 mois) chez des rats et des chiens au cours d'une période de trois mois, on a signalé ce qui suit : maintien des taux sériques du médicament, suppression de la stéroïdogenèse et inhibition significative de la croissance des organes reproducteurs.

### Pharmacologie humaine

#### **Généralités**

Administré pendant une longue période, le leuprolide a entraîné une réduction des taux des gonadotrophines et des stéroïdes sexuels.

Après une élévation transitoire initiale du taux de testostérone, le traitement par le leuprolide produit une réduction prononcée de ce taux, de même qu'une inhibition du développement de la tumeur mammaire ou prostatique et une atrophie des organes reproducteurs.

Cette réduction du taux de testostérone, aux taux caractéristiques de la castration, se maintient aussi longtemps que dure le traitement.

En ce qui concerne le taux de testostérone, on n'a pu prouver l'existence d'une relation dose-réponse avec des doses de leuprolide de 1 et de 10 mg/jour (voir **ÉTUDES CLINIQUES**).

#### Pharmacocinétique et métabolisme

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

#### LUPRON (acétate de leuprolide) injectable

Le profil pharmacocinétique du leuprolide a été établi à l'aide d'une étude de biodisponibilité; dans cette étude à répartition aléatoire avec chassé-croisé à deux phases, on a administré à des volontaires sains de sexe masculin une dose unique de 1 mg du médicament par voie sous-cutanée et par voie intraveineuse. Les courbes de la concentration plasmatique moyenne de leuprolide reflétaient la voie d'administration. Le taux moyen de leuprolide était généralement plus élevé au début du traitement lorsque le médicament était administré par voie intraveineuse, et vers la fin du traitement lorsqu'il était administré par voie sous-cutanée. La biodisponibilité absolue, fondée sur le rapport des aires sous la courbe (ASC) moyennes pour les voies sous-cutanée et intraveineuse (s.c./i.v.), était de 0,94 et variait de 0,70 à 1,24. La demi-vie plasmatique moyenne était de 2,9 heures.

Cette étude permet de montrer que la biodisponibilité du leuprolide est comparable, qu'il soit administré par voie intraveineuse ou sous-cutanée.

#### LUPRON DEPOT (acétate de leuprolide pour suspension à effet prolongé)

Le profil pharmacocinétique de LUPRON DEPOT a été établi à l'aide d'une étude libre, dans le cadre de laquelle on a administré par voie intramusculaire une dose unique de 7,5 mg (SR sur 1 mois) du médicament à dix patients atteints d'un cancer de la prostate qui avaient subi une orchidectomie. On a évalué les taux plasmatiques d'acétate de leuprolide pendant huit semaines. Après une élévation initiale, les concentrations plasmatiques moyennes sont descendues à environ 0,8 ng/mL en quatre jours après l'injection et sont demeurées plutôt stables pendant 2,5 semaines. Chez tous les patients, sauf un, les taux plasmatiques étaient décelables jusqu'à quatre semaines. Pour chacun des patients, de 85 à 100 % de l'ASC à huit semaines ont été obtenus après les quatre premières semaines. À la fin des huit semaines, les taux plasmatiques étaient pour ainsi dire impossibles à déceler chez tous les patients.

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

Le profil pharmacocinétique de LUPRON DEPOT à 22,5 mg (SR sur 3 mois) a été établi chez 23 patients atteints d'un cancer de la prostate qui avaient subi une orchidectomie. Après une injection unique de cette préparation, la concentration plasmatique de pointe moyenne du leuprolide atteignait 48,9 ng/mL à quatre heures, puis a baissé à 0,67 ng/mL à 12 semaines. Le leuprolide semble être libéré à un débit constant après l'apparition de l'état d'équilibre (au cours de

la troisième semaine après l'injection), ce qui a permis la stabilité des concentrations plasmatiques pendant toute la durée de la période de 12 semaines. Les concentrations de leuprolide étaient décelables à toutes les mesures chez tous les patients au cours de cette période de 12 semaines. L'augmentation initiale des concentrations, suivie de la baisse rapide jusqu'à l'état d'équilibre, était semblable au schéma de libération de la préparation mensuelle.

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

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

## **ÉTUDES CLINIQUES**

### **Cancer de la prostate**

#### **LUPRON (pour usage sous-cutané)**

On a mené deux études multicentriques comparatives afin d'évaluer l'efficacité, l'innocuité et les effets du leuprolide sur le système endocrinien dans le cancer avancé de la prostate (stade D<sub>2</sub>).

Une de ces études visait également à comparer l'efficacité du leuprolide à celle du DES (diéthylstilbœstrol), médicament traditionnellement employé dans le traitement du cancer de la prostate.

La première étude, libre, portait sur 118 patients répartis au hasard en deux groupes recevant l'un, 1 mg et l'autre, 10 mg de leuprolide. On a exercé un contrôle rétrospectif des sujets avec le protocole n° 1300 provenant du *National Prostatic Cancer Project* (NPCP) qui comportait deux volets : DES et orchidectomie.

Les résultats de cette étude figurent ci-dessous :

#### a) **Réponse objective**

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

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

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

<b>TABLEAU 4</b> <b>Résumé de la durée de la survie</b> <b>(n = 47 sujets)</b>			
<b>Semaine du suivi</b>	<b>Décès</b>	<b>Survie</b>	<b>Indéterminé*</b>
30	1	46	0
60	5	42	0
90	12	34	1
120	22	24	1
150	29	17	1
180	31	15	1
210	32	14	1
240	33	12	2
270	35	9	3
300	36	8	3
330	37	5	5
360	38	4	5
390	38	1	8
Après la dernière donnée (semaine 395)	38	0	9

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

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

b) Réponse subjective

Ostéalgie : sur 94 patients évaluables atteints d'un cancer de stade D<sub>2</sub>, 26 n'ont signalé aucune douleur osseuse pendant toute l'étude. Parmi les 68 autres patients, seulement un (1 %) s'est plaint d'une aggravation de son ostéalgie, tandis que 55 (81 %) ont mentionné une amélioration de leur état, et 12 (18 %), aucun changement.

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

c) Relation dose-réponse

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

d) Évaluation hormonale

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

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

e) Innocuité

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

Cette étude a montré que le 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.

La seconde étude, elle aussi libre et multicentrique, comprenait 202 patients atteints d'un adénocarcinome prostatique de stade D<sub>2</sub> et n'ayant jamais été traités.

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

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

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

a) Réponse objective

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

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

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

Groupe	25 <sup>e</sup>	Médiane	75 <sup>e</sup>
Leuprolide	75	60	43
DES	-	61	42

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

Groupe	25 <sup>e</sup>	Médiane	75 <sup>e</sup>
Leuprolide	67	49	36
DES	70	48	25

Un résumé de la durée de la survie pour le leuprolide et le DES figure ci-dessous.

**Résumé de la durée de la survie**

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

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

b) Réponse subjective

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

c) Évaluation hormonale

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

d) Innocuité

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

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

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

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

e) Efficacité

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

En résumé, cette étude a montré que le leuprolide est un médicament sûr et efficace dans le traitement du cancer de la prostate de stade D<sub>2</sub>.

**LUPRON DEPOT (pour usage intramusculaire)**

LUPRON DEPOT à 7,5 mg (SR sur 1 mois)

Une étude de phase III, libre 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 la formule à effet prolongé du leuprolide dosé à 7,5 mg (SR sur 1 mois) et injecté par voie intramusculaire une fois toutes les quatre semaines réduirait les taux de testostérone aux taux caractéristiques de la castration et le maintiendrait à ces taux (égaux ou inférieurs à 50 ng/dL).

Voici les résultats de cette étude.

a) Réponse objective

On a établi la meilleure réponse objective pendant 24 semaines chez 53 patients évaluables. 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 de leuprolide, comme l'indique l'étude précédente.

b) Taux de testostérone

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

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

On a évalué l'efficacité de LUPRON DEPOT à 22,5 mg (SR sur 3 mois) chez 94 patients. 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.

a) Testostérone sérique

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

Comme prévu, des taux élevés de phosphatase alcaline et d'antigène spécifique de la prostate (ASP) 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'ASP 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.

b) Réponse objective

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

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

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

c) 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, HDL et LDL, triglycérides, ALT [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.

d) Innocuité

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

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

En résumé, la libération du 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.

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

Une étude clinique multicentrique, non comparative et libre, a été menée pour évaluer LUPRON DEPOT à 30,0 mg (SR sur 4 mois) chez 49 patients atteints d'un adénocarcinome prostatique de stade D<sub>2</sub> (n'ayant jamais été traité). Cette étude avait pour but de déterminer si une injection de 30 mg 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 ( $\leq 50$  ng/dL) et les stabiliserait à ce taux; l'étude visait également à évaluer l'innocuité de cette forme posologique. Cette étude comportait deux phases : une phase de traitement initial de 32 semaines et une phase de traitement de longue durée. Pendant les 32 premières semaines de traitement, les concentrations sériques de testostérone ont été mesurées deux fois par semaine ou toutes les semaines. À la fin de cette phase initiale de 32 semaines, la poursuite du traitement était laissée à la discrétion du chercheur, et les concentrations sériques de testostérone étaient mesurées tous les quatre mois, avant l'injection.

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

Les critères secondaires de l'efficacité évalués pendant 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 de la concentration de l'antigène spécifique

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

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

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

## TOXICOLOGIE

L'innocuité du leuprolide a fait l'objet d'un très grand nombre d'évaluations.

### LUPRON (acétate de leuprolide) injectable

#### Toxicité aiguë

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

#### Toxicité chronique

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

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

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

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

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

Chez les rats, on a observé une hyperplasie et une hypertrophie de l'hypophyse, une atrophie des organes génitaux (chez les deux sexes) et une forte irritation cutanée au point d'injection, autant

d'effets liés au médicament. Par conséquent, on n'a pas établi la dose maximale tolérée dans cette étude.

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

### LUPRON DEPOT (acétate de leuprolide pour suspension à effet prolongé)

#### Toxicité aiguë

On a administré de l'acétate de leuprolide pour suspension à effet prolongé par différentes voies (orale, intrapéritonéale et sous-cutanée [doses de 5 g/kg] et intramusculaire [doses de 2 g/kg]) à des souris et à des rats. Aucun décès n'est survenu, et on n'a pas établi de DL<sub>50</sub>.

#### Études spéciales

- Dans une étude préliminaire, des lapins mâles ont reçu une 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 au point d'injection deux et quatorze jours après l'injection, ainsi qu'une légère hémorragie et une dilatation des capillaires le 50<sup>e</sup> jour après l'injection. L'acétate de leuprolide pour suspension à effet prolongé n'a pas produit d'irritation sous-cutanée marquée chez les lapins ayant fait l'objet de l'étude.

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

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 du potentiel d'antigénicité. On a administré de l'acétate de leuprolide pour suspension à effet prolongé à des cobayes à raison de 123 mg/kg toutes les deux

semaines, quatre fois par voie intramusculaire et une fois par voie sous-cutanée, deux semaines après la dernière administration intramusculaire. On a comparé les résultats obtenus avec les animaux témoins traités avec 122 mg/kg d'un placebo sous forme de microcapsules par voie intrapéritonéale ou avec 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 sensibilité à l'acétate de leuprolide pour suspension à effet prolongé à des doses de 50 mg/animal/injection administrées par voie intramusculaire (anaphylaxie générale) ou à des doses d'environ 7,2 mg/animal/injection (0,05 mL d'une suspension de 144,23 mg/mL) administrées par voie intradermique (hypersensibilité retardée) avec celui de la gélatine, de l'albumine d'œuf ou du 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).

On a étudié la toxicité aiguë de LUPRON DEPOT (SR sur 3 mois) chez des lapins en leur administrant des injections de 11,25 mg/mL par voie intramusculaire et de 5,64 mg/mL par voie sous-cutanée. L'injection intramusculaire a été administrée dans le muscle vaste externe du membre inférieur gauche et l'injection sous-cutanée, dans la région abdominale. Seules de légères irritations comme des hémorragies bénignes et la dégénérescence de la fibre musculaire sont survenues, deux jours après l'injection. De plus, on a observé la présence de tissus de granulation formés de macrophages et de cellules multinucléées géantes. La taille des tissus de granulation avait diminué 13 semaines après l'injection. On peut donc conclure que ces modifications étaient principalement attribuables à des réactions à des corps étrangers causées par la persistance des microcapsules.

## Toxicité chronique

### Rats :

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

leuprolide injectable). On a observé une atrophie testiculaire et une légère induration. La dose n'entraînant pas d'effet toxique a été établie à 30 mg/kg/semaine.

- Dans une troisième étude, on a administré de l'acétate de leuprolide pour suspension à effet prolongé par voie sous-cutanée à des groupes de rats et de rates à raison de 0, de 10, de 30 et de 100 mg/kg/semaine une fois par semaine pendant 13 semaines (équivalent à 0, à 0,8, à 2,4 et à 8 mg/kg/semaine d'acétate de leuprolide injectable). On a signalé une atrophie testiculaire 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.

#### Chiens :

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

### **POUVOIR CARCINOGENE**

On a réalisé deux études de cancérogenèse d'une durée de deux ans portant 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 l'incidence était liée à la dose. De plus, 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 survenue, significative au point de vue statistique, était liée à la dose.

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

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

## **TÉRATOGENÈSE**

Le leuprolide administré à des rates gravides aux doses de 0, de 1, de 3 et de 10 µg/kg/jour, du sixième au 15<sup>e</sup> jour de la gestation (période cruciale de l'organogenèse), ne s'est pas révélé tératogène. À la dose de 10 µg/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 µg/kg/jour.

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

## **FERTILITÉ ET REPRODUCTION**

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 organes reproducteurs. Il y aurait donc une diminution de la fertilité et de la capacité de reproduction.

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

## **MUTAGENÈSE**

### **LUPRON (acétate de leuprolide) injectable**

On a étudié l'effet mutagène du leuprolide in vitro et in vivo chez des bactéries et des mammifères.

Au cours d'expériences menées in vitro avec *Salmonella* et *Saccharomyces*, en la présence et en l'absence d'une enzyme extraite des microsomes hépatiques de rats auxquels on avait injecté la substance Aroclor-1254, on n'a décelé aucun signe de mutagenèse.

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

Aucune de ces études, qu'elles aient été menées in vitro ou in vivo, n'a permis de conclure que le leuprolide pouvait avoir un pouvoir mutagène.

### **LUPRON DEPOT (acétate de leuprolide pour suspension à effet prolongé)**

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

## RÉFÉRENCES

1. Collinson MP, Tyrell CJ, Hutton C. Osteoporosis occurring in two patients receiving LHRH analogs for carcinoma of the prostate. *Calcif Tissue Int* 1994;54:327-8.
2. Corbin A. From Contraception to Cancer: A review of the therapeutic applications of LHRH analogues as antitumor agents. *Yale J Biol Med* 1982;55:27.
3. Eisenberger MA, O'Dwyer PJ, Friedman MA. GnRH Analogues: A new therapeutic approach for prostatic carcinoma. *J Clin Oncology* 1986; 4(3):414-24.
4. Elder JS, Gibbons RP. Advances in the treatment of prostatic cancer. *West J Med* 1985;143(3):342-5.
5. Garnick MB, Glode LM, Smith JA, Max DT. Leuprolide: A review of its effects in comparison with DES in the treatment of advanced cancer of the prostate. *Br J Clin Prac* 1985;73-6.
6. Glode LM. Leuprolide Therapy in Advanced Prostatic Cancer. *Am Soc Clin Oncol Proc* 1982;1:110.
7. Glode LM. The biology of GnRH and its analogs. *Urology* 1986;27(1):16-9.
8. Imai K, Yamanaka H, Yuasa H, Yoshida M, Asana M, Kaetu I, Yamazaki I, Suzuki K. The sustained release of LHRH agonist from LHRH agonist - polymer composite in patients with prostatic cancer. *Prostate* 1986;8:325-32.
9. Johansen JS, Riis BJ, Hassager C, Moen M, Jacobson J, Christiansen C. The effect of a gonadotropin-releasing hormone agonist analog (Nafarelin) on bone metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67:701-6.
10. MacLeod TL, Eisen A, Sussman GL. Anaphylactic reaction to synthetic luteinizing hormone-releasing hormone. *Fertil Steril* sept. 1987;43(3):500-2.
11. Marzulli F, Maguire HC Jr. Usefulness and limitations of various guinea pig test methods in detecting human skin sensitizers - validation of guinea pigs test for skin sensitivity. Dans : *Fd Chem Tox*. Pergamon Press Ltd. 1985;20:67-74.
12. McGrath SA, Diamond T. Osteoporosis as a complication of orchiectomy in 2 elderly men with prostatic cancer. *J Urol* 1995;154:535-6.
13. Parmar H, Lightman SL, Allen L, Philips RH, Edwards L, Schally AU. Randomized controlled study of orchiectomy vs long acting D-Trp-6-LHRH microcapsules in advanced prostatic carcinoma. *Lancet* 1985;1201-5.

14. Rajfer J, Swerdloff RS, Heber DM. Testicular histology following gonadotropin - releasing hormone agonist treatment. *Fertil Steril* 1984;42(5):765-71.
15. Roger M, Duchier J, Lahlou N, Nahoul K, Schally AV. Treatment of prostatic adenocarcinoma with D-Trp-6-LHRH: plasma hormone levels after daily subcutaneous injections and periodic administration of delayed-release preparation. *Prostate* 1985;7:271-82.
16. Santen RJ, English HF, Warner BA. GnRH super agonist treatment of prostate cancer: hormonal effects with and without an androgen biosynthesis inhibitor. Dans : LHRH and its analogues, Labrie F, Bélanger A, Dupont A, dir. Elsevier Sc Publisher B.V. 1984;336-48.
17. Slack NH, Mittelman A, Brady MF, Murphy GP, and Investigators of the National Prostatic Cancer Project. The importance of the stable category for chemotherapy treated patients with advanced and relapsing prostate cancer. *Cancer* 1980;46:2393-402.
18. Smith JA Jr. LHRH analogs in the treatment of prostatic cancer. *Urology* 1986;27(1):9-15.
19. Smith JA Jr. Clinical application of LHRH analog therapy in patients with metastatic carcinoma of the prostate. Dans : New hormonal treatment for prostate cancer. Garnick M, dir. 1985;9-12.
20. Smith JA Jr. Androgen suppression by a gonadotropin-releasing hormone analog in patients with metastatic carcinoma of the prostate. *J Urol* 1984;131:1110-2.
21. Trachtenberg J. The treatment of metastatic cancer with a potent luteinizing hormone releasing hormone analogue. *J Urol (É.-U.)* 1983;129(6):1149-52.
22. Vickery BH. Comparison of the potential for therapeutic utilities with gonadotropin - releasing hormone agonists and antagonists. *Endocrinol Rev* 1986;7(1):115-24.
23. Visscher GE, Robinson RL, Maulding HU, Fong JW, Pearson JE, Argentieri GJ. Biodegradation of and tissue reaction to 50:50 poly (DL-lactide-glycolide) microcapsules. *J Biomed Mater Res* 1985;9:349-65.
24. Warner B, Santen RJ, Max DT. Effects of leuprolide on steroidogenesis when used to treat prostatic carcinoma. *J Androl* 1983;14.
25. Wettlaufer: Prostatic cancer patients respond to leuprolide. *Urology* 1982;10:2-36.
26. Dawood MY, Ramos J, Khan-Dawood FS. Depot leuprolide acetate versus danazol for treatment of pelvic endometriosis: changes in vertebral bone mass and serum estradiol and calcitonin. *Fert Steril* 1995;63(6):1177-83.
27. McGrath SA, Diamond T. Osteoporosis as a complication of orchiectomy in 2 elderly men with prostatic cancer. *J. Urol* 1994;154:535-6.

28. Collinson MP, Tyrrel CJ, Hutton C. Osteoporosis occurring in two patients receiving LHRH analogs for carcinoma of the prostate. *Calcif Tissue Int* 1994;54:327-8.