

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr TRELSTAR^{MD} 3,75 mg
Triptoréline pour suspension injectable
Microgranules pour suspension retard

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

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

Allergan Pharma Co.
85 Enterprise Blvd.
Markham, Ontario
L6G 0B5

Date de révision: le 27 juillet 2016

Numéro de contrôle : 189866

TRELSTAR^{MD} est une marque déposée d'Allergan Sales, LLC, utilisée sous licence par Allergan Pharma Co.

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ..	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS.....	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	4
EFFETS INDÉSIRABLES	6
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	9
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	10
SURDOSAGE	14
ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	14
CONSERVATION ET STABILITÉ.....	17
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	17
 PART II: RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	 18
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	18
ESSAIS CLINIQUES	18
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	21
TOXICOLOGIE.....	22
REFERENCES.....	24
 PART III: RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU CONSOMMATEUR.....	 27

Pr TRELSTAR^{MD}
Triptoréline pour suspension injectable

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation / concentration	Ingrédients non médicinaux pertinents sur le plan clinique
Intramusculaire	Poudre (microgranules) pour suspension à libération prolongée. 3,75 mg de triptoréline sous forme peptidique/flacon	<i>Pour obtenir une liste complète, consulter la section Présentation, composition et conditionnement.</i>

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

TRELSTAR (triptoréline pour suspension injectable) est indiqué pour:

- la prise en charge et le soulagement de la douleur chronique associée à l'endométriose.

TRELSTAR doit être administré sous la surveillance d'un médecin.

L'expérience clinique se limite aux femmes âgées de 18 ans ou plus ayant reçu un traitement pendant 6 mois.

Personnes âgées (> 65 ans): Il n'existe aucune donnée à ce sujet.

Enfants (< 18 ans): L'innocuité et l'efficacité de TRELSTAR n'ont pas été établies chez les jeunes femmes de moins de 18 ans présentant une endométriose.

CONTRE-INDICATIONS

- TRELSTAR est contre-indiqué chez les patientes présentant une hypersensibilité à l'hormone de libération des gonadotrophines ou à l'hormone de libération de la lutéinostimuline (GnRH ou LH-RH), aux analogues (ou agonistes) de la GnRH ou à tout autre ingrédient de la formulation ou aux composantes du flacon. Des cas de réactions anaphylactiques à la GnRH synthétique ou aux analogues (ou agonistes) de la GnRH ont été rapportés (voir MISES EN GARDES ET PRÉCAUTIONS). Pour obtenir une liste complète, se reporter à la section Présentation, composition et conditionnement de la monographie du produit.

- TRELSTAR est contre-indiqué chez la femme enceinte ou chez les femmes susceptibles d'être enceintes pendant qu'elles reçoivent le médicament. TRELSTAR peut nuire au fœtus lorsqu'il est administré à la femme enceinte. Si ce médicament est administré pendant la grossesse ou si la patiente devient enceinte pendant qu'elle prend ce médicament, elle doit être informée des risques potentiels pour le fœtus (voir MISES EN GARDES ET PRÉCAUTIONS).
- TRELSTAR est contre-indiqué chez les femmes qui allaitent (voir MISES EN GARDES ET PRÉCAUTIONS).
- TRELSTAR est contre-indiqué chez les femmes qui présentent des saignements vaginaux anormaux non diagnostiqués.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

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

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

Comme c'est le cas pour les autres agonistes de la LH-RH, l'utilisation de la triptoréline a été associée à une hypersensibilité et à des réactions anaphylactiques. TRELSTAR^{MC} ne doit pas être administré aux personnes manifestant une hypersensibilité à la triptoréline, aux autres agonistes de la LH-RH ou à la LH-RH (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES au médicament après la commercialisation). En cas de réactions d'hypersensibilité, on doit immédiatement mettre fin au traitement par TRELSTAR et instaurer les mesures de soutien et le traitement symptomatique appropriés.

Avant d'amorcer un traitement par TRELSTAR, on doit vérifier l'absence de grossesse (voir la section Populations particulières – Femmes enceintes).

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

Carcinogenèse et mutagenèse

Des études de cancérogénicité et de mutagénicité ont été réalisées chez l'animal (voir TOXICOLOGIE).

Appareil endocrinien et métabolisme

Changements de la densité osseuse: la perte osseuse fait partie du vieillissement naturel et elle est à prévoir également durant l'état hypo-œstrogénique causé par l'utilisation à long terme de la triptoréline. Une partie de la déminéralisation osseuse survenant pendant le traitement par la triptoréline pourrait être irréversible. Pendant une période maximale de 6 mois, cette perte de substance osseuse ne devrait pas revêtir une grande importance.

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

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

Appareil génito-urinaire

Saignements vaginaux : Étant donné que les règles devraient cesser après l'administration de doses efficaces de TRELSTAR, la patiente doit aviser son médecin si le cycle menstruel régulier persiste. Une hémorragie intermenstruelle peut se produire si une patiente ne reçoit pas une ou plusieurs des doses successives de TRELSTAR.

Fonction rénale et hépatique

L'exposition à la triptoréline était supérieure chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique que chez les sujets volontaires en santé. On ignore les conséquences cliniques de cette augmentation et du besoin éventuel d'ajuster la dose.

Fonction sexuelle/reproduction

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

Populations particulières

Femmes enceintes : L'innocuité de la triptoréline pendant la grossesse n'a pas été établie sur le plan clinique (voir la section Effets indésirables). Avant d'amorcer un traitement par TRELSTAR, on doit vérifier l'absence de grossesse. Lorsqu'il est utilisé régulièrement et à des doses thérapeutiques, TRELSTAR inhibe l'ovulation et, ultérieurement, les règles. Cependant, la contraception ne peut être garantie. C'est pourquoi les femmes doivent utiliser des méthodes de contraception non hormonales en cours de traitement et doivent être avisées de prévenir leur médecin si elles pensent être enceintes. Si une femme devient enceinte pendant qu'elle reçoit TRELSTAR, le traitement doit être interrompu et la patiente doit être informée des risques potentiels pour le fœtus. Il existe une possibilité d'avortement spontané si le médicament est administré pendant la grossesse.

Femmes qui allaitent : On ignore jusqu'à quel point la triptoréline est excrétée dans le lait humain. En l'absence d'études bien contrôlées sur l'effet de TRELSTAR chez les femmes qui allaitent, et compte tenu du fait que de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait humain, la prudence s'impose lorsque TRELSTAR est administré à des femmes qui allaitent (voir la section CONTRE-INDICATIONS).

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de TRELSTAR n'ont pas été établies chez les jeunes femmes âgées de moins de 18 ans présentant une endométriose.

Race : Les effets de la race sur la pharmacocinétique, l'innocuité et l'efficacité de la triptoréline n'ont pas fait l'objet d'études systématiques. L'étude contrôlée comparant la triptoréline à 3,75 mg et le leuprolide à 3,75 mg administrés à raison d'une fois par mois, pendant 6 mois, à des patientes présentant une endométriose, regroupait des sujets de race blanche (97,1 %), d'origine asiatique (2,2 %) et d'origine afro-antillaise (0,7 %).

Surveillance et épreuves de laboratoire

Avant d'amorcer un traitement par TRELSTAR, on doit vérifier l'absence de grossesse.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des réactions indésirables au médicament

On a constaté que le pamoate de triptoréline était généralement bien toléré au cours des essais cliniques. Les effets indésirables signalés dans ces essais cliniques n'étaient pas suffisamment graves pour entraîner l'abandon du traitement par la triptoréline. Dans le cadre du programme de pharmacovigilance, trois cas de choc anaphylactique et sept cas d'œdème de Quincke liés à l'administration de la triptoréline ont été rapportés depuis 1986 (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Au cours d'une étude contrôlée comparant l'administration de la triptoréline à 3,75 mg et du leuprolide à 3,75 mg à raison d'une fois par mois, pendant 6 mois, à des patientes présentant une endométriose, un cas de douleur abdominale aiguë sévère a été considéré comme étant probablement lié au traitement.

Comme c'est le cas pour d'autres traitements par des agonistes de la LH-RH, les effets indésirables le plus souvent observés au cours d'un traitement par la triptoréline étaient des effets

physiologiques attendus liés à l'hypo-œstrogénie. Ces effets indésirables comprenaient, entre autres, bouffées de chaleur, sécheresse vaginale et aménorrhée. Dans la semaine ou les deux semaines qui ont suivi l'injection initiale, les taux d'estradiol ont augmenté, puis ont chuté pour atteindre des taux ménopausiques. L'élévation transitoire des taux d'estradiol pourrait être associée à une aggravation temporaire des signes et des symptômes de l'endométriose (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

La triptoréline dosée à 3,75 mg s'est avérée généralement sûre et bien tolérée chez les femmes présentant une endométriose ayant reçu ce médicament pendant une période maximale de 6 mois. La grande majorité des effets indésirables n'ont pas entraîné l'arrêt du traitement et la plupart d'entre eux ont disparu spontanément sans intervention médicale supplémentaire. Les effets indésirables les plus fréquents étaient ceux reliés à l'hypo-œstrogénie.

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

Effets indésirables médicamenteux survenus au cours des essais cliniques

Étant donné que les essais cliniques sont réalisés dans des conditions extrêmement variées, la fréquence des réactions indésirables observées au cours des études cliniques peut ne pas être représentative de celle qu'on trouvera dans les populations de patientes vues en pratique clinique. Il est donc impossible de comparer la fréquence de ces réactions à celle d'un autre médicament. Les données relatives aux réactions indésirables provenant des essais cliniques sont utiles pour identifier les effets indésirables liés à la prise d'un médicament et donner une fréquence approximative.

Au cours d'une étude contrôlée comparant l'administration de la triptoréline à 3,75 mg et du leuprolide à 3,75 mg à raison d'une fois par mois, pendant 6 mois, à des patientes présentant une endométriose, les effets indésirables suivants ont été signalés par 1 % ou plus des patientes du groupe de la triptoréline, peu importe le rapport de cause à effet ou l'association avec le traitement:

TABLEAU 1: INCIDENCE (%) DES EFFETS INDÉSIRABLES SIGNALÉS PAR AU MOINS 1% DES PATIENTES DANS LE GROUPE DE TRAITEMENT RECEVANT DE LA TRIPTORELINE	
Effet Indésirable	Triptoréline (n=67) % des patientes
Organisme dans son ensemble	
Œdème malléolaire (œdème dépendant)	23,9
Douleur, sans autre indication	11,9
Dorsalgie	9,0
Blessure accidentelle	7,5
Ecchymoses	6,0
Fatigue	3,0
Troubles des systèmes nerveux central et périphériques	
Céphalées	59,7
Étourdissements	6,0
Troubles endocriniens	
Trouble mammaire	31,3
Troubles digestifs	
Nausées	13,4
Douleurs abdominales	10,4
Vomissements	3,0
Troubles de l'appareil locomoteur	
Arthralgies	7,5
Troubles psychiatriques	
Insomnie	68,7
Dépression	56,7
Baisse de la libido	53,7
Irritabilité	44,8
Troubles de la reproduction	
Sécheresse vaginale	49,3
Douleur pelvienne	3,0
Défenses immunitaires	
Infection virale	13,4
Troubles de la peau et des annexes cutanées	
Sudation accrue	85,1
Séborrhée	43,3
Acné	29,9
Troubles urinaires	
Infection des voies urinaires	6,0
Troubles vasculaires (extracardiaques)	
Bouffées de chaleur	91,0

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

Les effets indésirables le plus souvent rapportés dans les groupes traités par la triptoréline et le leuprolide comprenaient notamment bouffées de chaleur, dépression, irritabilité, céphalées, trouble

mammaire, arthralgies, insomnie, baisse de la libido, acné, séborrhée, sudation accrue et sécheresse vaginale.

Les effets indésirables non fréquents (< 5 % de femmes) comprenaient, mais sans s'y limiter, des réactions au point d'injection, des douleurs thoraciques, des éruptions cutanées, un œdème périphérique, des crampes aux jambes, de la diarrhée, un côlon irritable, de l'arthrite, de l'arthrose, des myalgies, de l'amnésie, de l'apathie, une leucorrhée et une hémorragie vaginale.

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

Anomalie des épreuves hématologiques et biochimiques

Dans la majorité des cas, les résultats des tests sanguins se situaient dans les limites de la normale pendant toute la durée de l'étude chez les patientes de l'un ou l'autre des groupes de traitement pour lesquels des données étaient disponibles. Des fluctuations mineures ont été observées à divers intervalles dans chaque groupe de traitement, mais aucune n'était considérée comme cliniquement significative. À l'exception des taux de créatinines sérique et urinaire, qui étaient relativement faibles pendant toute l'étude, les résultats des examens biochimiques étaient généralement dans les limites de la normale pour la plupart des patientes, et ce, pendant toute la durée de l'étude.

Réactions indésirables au médicament après la commercialisation

Durant le programme de pharmacovigilance, trois cas de choc anaphylactique et sept cas d'œdème de Quincke liés à l'administration de la triptoréline ont été rapportés depuis 1986 (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu général

Aucune étude officielle sur les interactions médicamenteuses portant sur TRELSTAR n'a été menée et il n'existe aucune donnée sur l'interaction du médicament avec l'alcool. En l'absence de données pertinentes et par mesure de précaution, les inhibiteurs de la prolactine ne doivent pas être administrés en concomitance avec le pamoate de triptoréline étant donné que l'hyperprolactinémie réduit le nombre de récepteurs hypophysaires de la GnRH.

Interactions médicament-médicament

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

Interactions du médicament avec les aliments

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

Interactions du médicament avec les produits à base d'herbes médicinales

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

Effet du médicament sur les épreuves de laboratoire

L'administration d'analogues de la LH-RH, y compris la triptoréline, à des doses thérapeutiques entraîne une inhibition du système hypophyso-gonadique. La fonction revient généralement à la normale 4 à 12 semaines après l'arrêt du traitement. Les tests diagnostiques de la fonction hypophyso-gonadique réalisés durant le traitement et dans les 4 à 12 semaines suivant l'arrêt du traitement avec un agoniste de la LH-RH peuvent donc être trompeurs.

Les essais cliniques n'ont révélé aucune variation cliniquement importante des constantes biologiques pendant ou après un traitement par la triptoréline. Le traitement par la triptoréline n'a pas eu d'effet appréciable sur les enzymes hépatiques (ALT/AST), les phosphatases alcalines, la lactico-déshydrogénase (LDH), la bilirubine totale, l'urée ou le phosphore inorganique durant l'étude. De même, le traitement n'a pas eu d'effet significatif sur les paramètres hématologiques (nombre de globules blancs, numération érythrocytaire, hémoglobine, hématocrite, numération plaquettaire ou formule leucocytaire).

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Dose recommandée et ajustement posologique

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

Administration

TRELSTAR est administré mensuellement par injection intramusculaire unique.

Dose oubliée

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

Reconstitution

TRELSTAR est présenté en flacon à dose unique contenant des microgranules lyophilisés. Ces microgranules doivent être reconstitués avec 2 mL d'eau stérile pour injection. Les instructions sont fournies (voir plus bas) pour la reconstitution du produit en utilisant MIXJECT, le système d'administration de la dose de TRELSTAR (avec eau stérile pour injection); ainsi que le flacon de TRELSTAR (sans eau stérile pour injection).

Une suspension se forme après l'ajout et le mélange de 2 mL d'eau stérile pour injection aux microgranules lyophilisés de pamoate de triptoréline. Cela correspond à 3,75 mg de triptoréline sous forme peptidique à administrer en une seule injection intramusculaire une fois par mois.

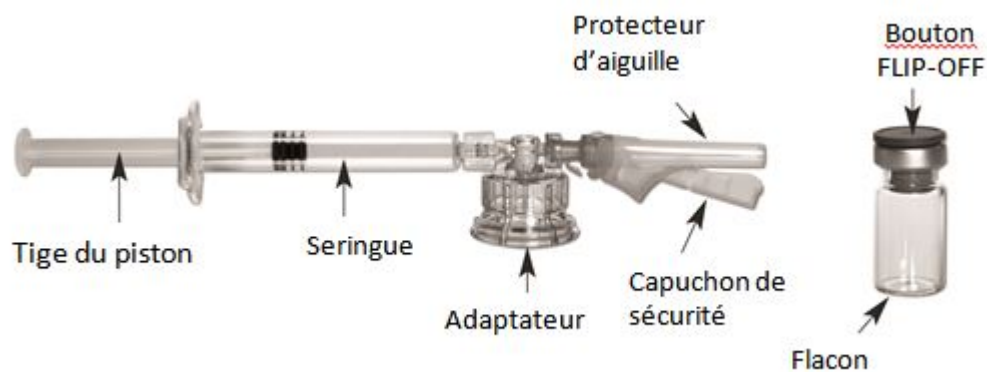
La suspension doit être jetée si elle n'est pas utilisée immédiatement après la reconstitution. Comme c'est le cas pour les autres médicaments administrés par voie intramusculaire, il est important d'alterner les sites d'injection régulièrement.

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

Ce médicament est destiné à un usage unique et doit être injecté immédiatement après la reconstitution. Jeter toute portion inutilisée.

Directives d'utilisation – MIXJECT TRELSTAR en flacon (avec eau stérile pour injection) :

Veuillez lire attentivement les instructions avant de commencer.



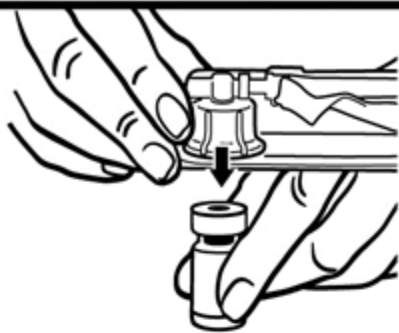
Préparation du dispositif MIXJECT

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

bouchon de caoutchouc du flacon avec le tampon d'alcool. Jetez le tampon d'alcool et laissez l'alcool sécher. Activez le dispositif MIXJECT.

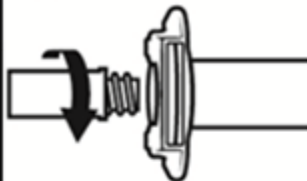
Activation du dispositif MIXJECT

1.



Peler la pellicule de l'emballage moulant qui recouvre l'alvéole contenant l'adaptateur *mais sans toutefois retirez l'adaptateur de l'alvéole*. Placez l'alvéole contenant l'adaptateur sur le bouchon du flacon et pressez fermement afin de percer le flacon. Enfoncer doucement jusqu'à entendre un bruit sec qui indique que l'adaptateur est en place sur le flacon.

2a.



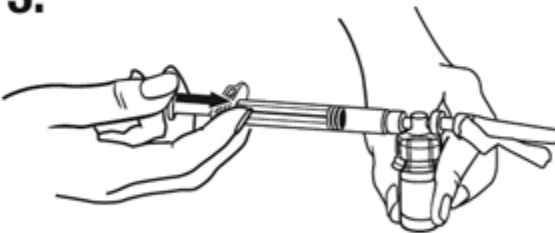
(a) Vissez la tige du piston dans le cylindre de la seringue. Retirez le capuchon du cylindre de la seringue.

2b.



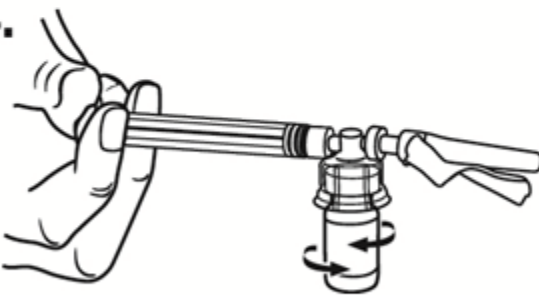
(b) Rattachez la seringue à l'adaptateur en vissant celle-ci dans le sens des aiguilles d'une montre dans l'ouverture de côté. Tournez doucement la seringue jusqu'à l'arrêt du mouvement afin d'assurer une connexion étanche.

3.

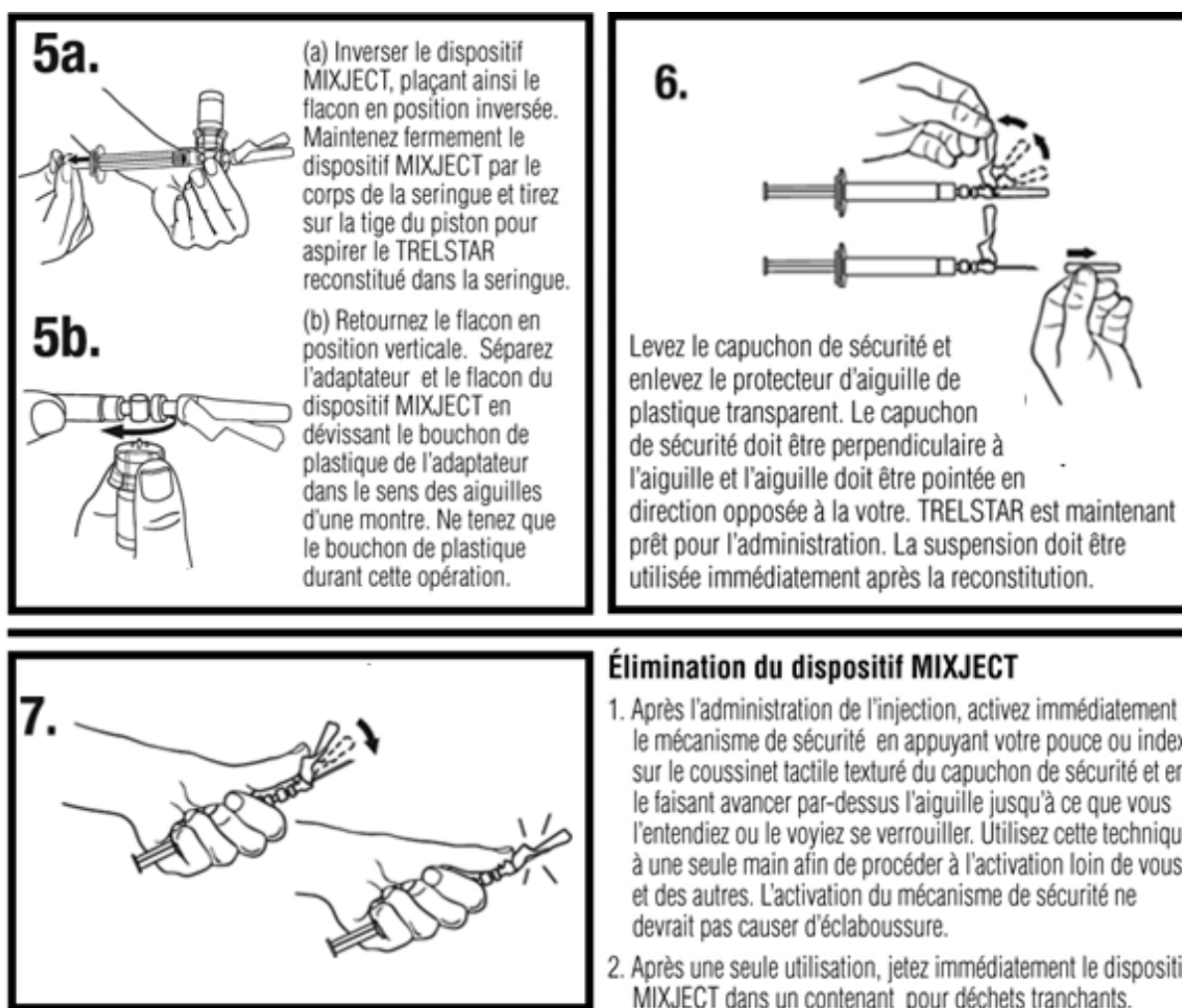


En tenant le flacon avec une main, placez votre pouce sur la tige du piston et pressez celle-ci jusqu'au bout du cylindre de la seringue afin de transférer le diluant contenu dans la seringue dans le flacon. Maintenez la tige du piston enfoncée.

4.



En maintenant la tige du piston enfoncée à l'aide de votre pouce, tournez le système doucement pour que le diluant rince les côtés du flacon pour assurer un mélange complet de TRELSTAR avec le diluant d'eau stérile. La suspension aura maintenant une apparence laiteuse. Afin d'éviter une séparation de la suspension, passez aux prochaines étapes sans délai.



Directives d'utilisation – TRELSTAR en flacon (sans eau stérile pour préparation injectable)

Les microgranules lyophilisés doivent être reconstitués dans de **l'eau stérile**. **Aucun autre diluant ne doit être utilisé.** Il est nécessaire de respecter les techniques aseptiques tout au long de la préparation.

Préparation

- 1) À l'aide d'une seringue munie d'une aiguille stérile de calibre 21, aspirez 2 mL **d'eau stérile** pour injection, USP, et après avoir enlevé le capuchon amovible du flacon, injectez l'eau stérile dans le flacon.
- 2) Agitez bien pour disperser les particules et obtenir une suspension uniforme. La suspension aura une apparence laiteuse.
- 3) Aspirez tout le contenu de la suspension reconstituée dans la seringue et injectez la solution immédiatement.

Élimination

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

SURDOSAGE

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

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

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

TRELSTAR (triptoréline pour suspension injectable) est un décapeptide de synthèse analogue de l'hormone de libération de la lutéinostimuline naturelle (LH-RH), également appelée hormone de libération des gonadotrophines (GnRH). Cet analogue de la LH-RH est plus puissant que l'hormone naturelle.

La triptoréline, un agoniste de la LH-RH, agit en tant qu'inhibiteur puissant de la sécrétion de gonadotrophine quand on l'administre de façon continue à des doses thérapeutiques. Durant un traitement par la triptoréline, on observe une élévation initiale et transitoire des taux circulants de l'hormone lutéinisante (LH), de l'hormone folliculo-stimulante (FSH) et de l'estradiol. Cependant, l'administration chronique et continue de la triptoréline entraîne une diminution de la sécrétion de LH et de FSH et une inhibition de la stéroïdogénèse ovarienne. Chez les femmes en préménopause, les taux circulants d'œstrogène diminuent pour atteindre des niveaux postménopausiques (Tableau 2). Ce phénomène donne lieu à une atrophie des organes sexuels secondaires qui est généralement réversible à l'arrêt du traitement médicamenteux.

TABLEAU 2. TAUX D'ESTRADIOL (pMOL/L) APRÈS 24 SEMAINES DE TRAITEMENT PAR LA TRIPTORÉLINE (N = 66)

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

L'injection intramusculaire d'une dose unique de 1,9 mg, 3,75 mg ou 7,5 mg à des femmes présentant une endométriose, un myome utérin ou une métrorragie a entraîné une augmentation transitoire des taux de LH et d'estradiol proportionnelle à la dose administrée. Au jour 14, les concentrations sériques de LH et d'estradiol ont baissé à des niveaux que l'on observe habituellement chez des femmes ménopausées. Du jour 28 jusqu'au jour 42 après l'injection, les taux d'estradiol sont demeurés bas (< 184 pmol/L) dans les groupes ayant reçu la dose

intermédiaire et la dose élevée. Après un test de provocation de la LH-RH (100 mg) au jour 28, 7 patientes sur 10 dans le groupe ayant reçu la dose de 1,9 mg, 3 patientes sur 10 dans le groupe ayant reçu la dose de 3,75 mg, et 0 patiente sur 10 dans le groupe ayant reçu la dose de 7,5 mg ont répondu à la stimulation hormonale en affichant une élévation des taux de LH. Au jour 56, les taux d'estradiol sont revenus aux niveaux pré-thérapeutiques dans le groupe de la dose intermédiaire, mais sont demeurés bas dans le groupe de la dose forte (7/8 patientes).

Pharmacocinétique

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

Absorption: La triptoréline n'est pas active lorsqu'elle est administrée par voie orale. Après une seule injection intramusculaire de la formulation à libération prolongée à des sujets volontaires de sexe masculin en santé, le pic de concentration sérique moyenne de triptoréline était de 28,4 ng/mL de 1 à 3 heures après l'administration et de 0,084 ng/mL après 4 semaines de traitement (Tableau 3). Au cours de cette étude clinique, la biodisponibilité absolue de la triptoréline administrée par voie intramusculaire par rapport à l'administration intraveineuse (F calculée selon l'ASC) était d'environ 83 %.

TABLEAU 3. PARAMÈTRES PHARMACOCINÉTIQUES APRÈS L'ADMINISTRATION INTRAMUSCULAIRE DE TRELSTAR ^{MC} À DES SUJETS VOLONTAIRES DE SEXE MASCULIN EN SANTÉ (moyenne ± ÉT ou médiane (valeurs extrêmes) pour le T _{max})				
Données pharmacocinétiques de la triptoréline				
Nombre de sujets	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	ASC (h·ng/mL)	F (%) [*] (N ^{bre} de jours)
20	28,43 ± 7,31	1,0 (1,0 – 3,0)	223,15 ± 46,96	83 (28 d)

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

Distribution: Le volume de distribution de la triptoréline après administration intraveineuse de 0,5 mg de triptoréline variait entre 30 et 33 L chez des sujets volontaires de sexe masculin en santé et des femmes présentant une endométriose.

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

Excrétion : La triptoréline est éliminée à la fois par le foie et les reins. Après l'administration intraveineuse de 0,5 mg de peptide de triptoréline à 6 sujets volontaires de sexe masculin en santé présentant une clairance de la créatinine de 149,9 mL/min, 41,7 % de la dose a été excrétée dans les urines sous forme de peptide intacte avec une clairance totale de la triptoréline de 211,9 mL/min. Ce pourcentage est passé à 62,3 % chez les patients présentant une maladie

hépatique avec une clairance de la créatinine plus faible (89,9 mL/min). On a également observé que la clairance de la triptoréline autre que par la voie rénale (patient anurique, $Cl_{\text{créat}} = 0$) était de 76,2 mL/min, ce qui indique que l'élimination de la triptoréline par une voie autre que les reins se fait principalement par le foie (voir la section Populations particulières).

Après l'injection d'une dose de 0,5 mg en bolus intraveineux à 19 femmes, la clairance totale était estimée à 110 mL/min. Vingt pour cent de la dose était éliminée dans les urines (Tableau 4).

TABLEAU 4. PARAMÈTRES PHARMACOCINÉTIQUES APRÈS L'ADMINISTRATION INTRAVEINEUSE DE LA TRIPTORÉLINE À DES FEMMES PRÉSENTANT UNE ENDOMÉTRIOSE OU UN MYOME UTÉRIN

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

¹ Moyenne ± écart type

² Médiane (valeurs extrêmes)

³ Demi-vie d'élimination

Populations particulières:

Insuffisance rénale et hépatique : Après injection intraveineuse de 0,5 mg de peptide de triptoréline, la demi-vie de distribution n'était pas affectée par l'insuffisance rénale ou hépatique, mais l'insuffisance rénale a entraîné une réduction de la clairance totale de la triptoréline proportionnelle à la réduction de la clairance de la créatinine, ainsi qu'une augmentation du volume de distribution et, par conséquent, une augmentation de la demi-vie d'élimination (Tableau 5). La réduction de la clairance de la triptoréline était plus prononcée chez les sujets présentant une insuffisance hépatique, mais la demi-vie était prolongée de façon similaire chez les sujets présentant une insuffisance rénale, étant donné que le volume de distribution n'avait augmenté que légèrement.

TABLEAU 5. PARAMÈTRES PHARMACOCINÉTIQUES (MOYENNE ± ÉT) CHEZ DES SUJETS VOLONTAIRES EN SANTÉ ET DANS LES POPULATIONS PARTICULIÈRES

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

Âge et race : Les effets de l'âge et de la race sur les paramètres pharmacocinétiques de la triptoréline n'ont pas fait l'objet d'étude systématique. Cependant, on a obtenu les données pharmacocinétiques de jeunes hommes volontaires en santé âgés de 20 à 22 ans présentant une clairance de la créatinine élevée (environ 250 mL/min), ce qui indique que la triptoréline était éliminée deux fois plus rapidement chez cette jeune population de patients (voir la section Populations particulières, *Insuffisance rénale et hépatique*) par rapport aux patients présentant une

insuffisance rénale modérée. Cela est dû au fait que la clairance de la triptoréline est en partie corrélée à la clairance de la créatinine totale, qui diminue avec l'âge.

CONSERVATION ET STABILITÉ

Conserver le flacon de TRELSTAR fourni avec le système d'administration de doses uniques MIXJECT (contenant l'eau stérile pour injection), entre 20 et 25 °C; excursions permises entre 15 et 30 °C.

Conserver le flacon de TRELSTAR (sans l'eau stérile pour injection) entre 20 et 25 °C; excursions permises entre 15 et 30 °C.

Ne pas congeler. Protéger de la lumière.

La portion non utilisée de TRELSTAR reconstitué doit être jetée immédiatement.

Garder hors de la portée des enfants.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

TRELSTAR (formule à libération prolongée sur 1 mois) 3,75 mg de triptoréline par flacon.

TRELSTAR à 3,75 mg est présenté dans un flacon renfermant les ingrédients suivants : microgranules stériles lyophilisés de pamoate de triptoréline équivalant à 3,75 mg de triptoréline sous forme peptidique, poly-*D,L*-lactide-co-glycolide, mannitol, carboxyméthylcellulose sodique, et polysorbate 80. L'ajout et le mélange de 2 mL d'eau stérile pour injection aux microgranules produit une suspension que l'on administre en une seule injection intramusculaire une fois par mois.

TRELSTAR est disponible en deux formats:

TRELSTAR avec MIXJECT, un système d'administration de dose unique (avec eau stérile pour injection) : La seringue pré-remplie fournie avec le produit contient 2 mL d'eau stérile pour injection.

TRELSTAR en flacon (sans eau stérile pour injection).

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

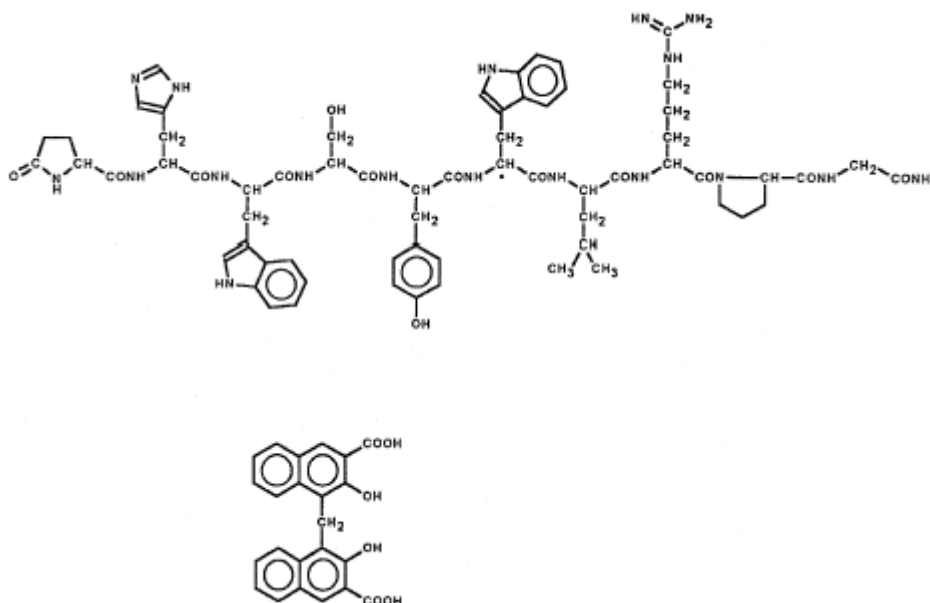
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune : Pamoate de triptoréline

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

Formule développée :



Formule moléculaire : $C_{64}H_{82}N_{18}O_{13} \cdot C_{23}H_{16}O_6$

Masse moléculaire : 1 699,9

Description : Poudre jaunâtre, rotation optique spécifique $[\alpha]_D^{25} = -23,0^\circ \pm 2,5^\circ$

Propriétés physicochimiques : Soluble dans le diméthylsulfoxyde (660 mg/mL), la pyridine (440 mg/mL) et l'eau (60 µg/mL)

ESSAIS CLINIQUES

Démographie et structure de l'étude

Au cours d'une étude clinique randomisée et menée à simple insu auprès de 137 femmes présentant une endométriose confirmée au plan clinique, comparant la triptoréline (3,75 mg par voie i.m. à raison de 6 cycles de 4 semaines chaque) au leuprolide (3,75 mg par voie i.m. à raison de 6 cycles de 4 semaines chaque), la triptoréline s'est avérée comparable au leuprolide pour soulager ou atténuer les symptômes cliniques associés à l'endométriose.

Cinquante-cinq (82 %) patientes dans le groupe de la triptoréline et 57 (81%) patientes dans le groupe du leuprolide ont terminé la phase de traitement de 6 mois de l'étude. La population de cette étude clinique se composait de 97,0 % de patientes de race blanche et de 3,0 % d'origine asiatique dans le groupe de la triptoréline et de 97,1 % de patientes de race blanche, de 1,4 % d'origine asiatique et de 1,4 % d'origine afro-antillaise dans le groupe du leuprolide. L'âge moyen des patientes dans les deux groupes de traitement était de 32 ans. La durée moyenne de l'endométriose était la même dans les deux groupes (1,2 an, plage de 0 à 11 ans). Un pourcentage similaire de patientes dans les deux groupes présentait une maladie minimale, légère ou modérée lors de la laparoscopie effectuée avant le traitement.

Résultats cliniques

L'objectif principal de l'étude était de démontrer l'équivalence entre la triptoréline et le leuprolide (préparations sur un mois) en termes de réduction de la douleur pelvienne associée à l'endométriose. La réduction de la douleur pelvienne était basée sur les ratios des médecins quant à la sévérité de la douleur pelvienne du début à la fin du traitement (six catégories allant de 0 = absente à 5 = atroce). D'autres analyses de l'efficacité incluaient le dosage sanguin endocrinien (FSH, LH, E₂), l'évaluation des hémorragies utérines, ainsi que les examens pelviens. Les analyses d'innocuité incluaient la collecte des effets indésirables, les tests hématologiques et biochimiques en laboratoire, et le dosage de la densité minérale osseuse chez un sous-groupe de la population à l'étude (environ 60 patientes).

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

Comme le montre le Tableau 6, plus de 40% des patientes dans chaque groupe de traitement ne se plaignaient plus de douleur pelvienne, plus de 95% des patientes dans chaque groupe ne présentaient plus de dysménorrhée, et plus de 80% des patientes dans chaque groupe ne souffraient plus de dyspareunie après 6 mois de traitement. Après 12 mois de suivi, la même proportion de femmes dans chaque groupe de traitement ne présentait aucun des symptômes douloureux associés à l'endométriose.

TABLEAU 6. PROPORTION DE PATIENTES NE PRÉSENTANT AUCUN DES SYMPTÔMES DOULOUREUX ASSOCIÉS À L'ENDOMÉTRIOSE
--

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

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

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

La triptoréline est un puissant agoniste de la LH-RH. La puissance de cet agoniste de la LH-RH comparativement à celle de la LH-RH naturelle a été démontrée à la fois dans des essais *in vitro* et *in vivo*. Des études comparatives *in vitro* ont montré que la triptoréline était 100 fois plus active que la LH-RH naturelle pour stimuler la sécrétion de la LH à partir de culture en couche simple de cellules hypophysaires dispersées de rat, et 20 fois plus active que la LH-RH naturelle pour déplacer la ^{125}I -LHRH des sites récepteurs de l'hypophyse. On a établi une corrélation entre la puissance accrue et la résistance accrue à la dégradation après exposition à des préparations enzymatiques provenant de l'hypothalamus ou du lobe antérieur de l'hypophyse. Des études *in vivo* menées chez des rats mâles impubères ont révélé que la triptoréline avait une activité de sécrétion de la LH 13 fois plus élevée et une activité de sécrétion de la FSH 21 fois plus élevée que celles de la LH-RH naturelle. Par rapport à la capacité d'induction de l'ovulation de la LH-RH naturelle chez des rats Sprague-Dawley adultes et des souris albinos Swiss, la triptoréline était 84 fois plus puissante chez des rats pro-œstrus (soumis à un traitement préalable par la fluphénazine pour bloquer l'ovulation), 372 fois plus puissante chez des rats gravides, 85 fois plus puissante chez des rats diœstrus, et 63 fois plus puissante chez des souris diœstrus.

Une série d'expérimentation a montré que l'administration prolongée de la triptoréline a inhibé la croissance de la tumeur prostatique chez des rats mâles à qui on avait inoculé par voie sous-cutanée une tumeur de la prostate Segaloff 11095 de rat, un carcinome spino-cellulaire dépendant des hormones androgènes induit chimiquement; chez des rats mâles porteurs d'une tumeur de la prostate Dunning R3227 de rat, un adénome spontané sensible aux androgènes dont les caractéristiques sont semblables à celles de l'adénome prostatique chez l'humain; chez des rats mâles porteurs d'une tumeur de la prostate Dunning R3327-AT-1 ne dépendant pas des androgènes; et chez des souris nudes mâles porteuses de xénogreffes de la tumeur prostatique PC-82 hormono-dépendante rencontrée chez l'humain.

Dans les tumeurs prostatiques des rats et de l'humain, on a découvert deux types de sites de liaison pour la triptoréline, un ayant une forte affinité et une faible capacité de fixation et l'autre ayant une faible affinité et une forte capacité de fixation. Chez les rats porteurs de tumeurs prostatiques, un traitement prolongé par la triptoréline a eu pour effet de diminuer le nombre de récepteurs disponibles sur la membrane cellulaire (ou régulation négative) à la LH-RH dans les tumeurs. De plus, on a observé *in vitro* des effets directs antiprolifératifs des agonistes de la LH-RH, tant pour les cellules cancéreuses de la prostate de rat Dunning R3327-AT-1 non dépendantes des androgènes, que pour les tumeurs prostatiques humaines LNCaP sensibles aux androgènes.

Chez des rats mâles, l'administration prolongée de la triptoréline a donné lieu à une diminution du poids des testicules, des vésicules séminales et de la prostate; à une chute des taux sériques de testostérone; à une inhibition de la spermatogenèse; et à une diminution des récepteurs testiculaires de LH/hCG (gonadotrophines chorioniques humaines) et PRL (prolactine). Des expériences sur des animaux soumis à une hypophysectomie ont montré que certains de ces effets proviennent directement de l'action de la triptoréline sur les récepteurs testiculaires de la LH. Chez des rats mâles adultes et impubères soumis à une hypophysectomie, des injections quotidiennes de 2 µg de triptoréline pendant 7 jours ont entraîné une réduction du nombre de sites de liaison de la LH/hCG au niveau testiculaire. Les effets de la triptoréline sur les récepteurs testiculaires de la LH étaient biphasiques et pouvaient être annulés par l'utilisation d'antagonistes de la LH-RH. Chez des rats mâles adultes soumis à une hypophysectomie et sensibilisés avec du serum de jument gravide, l'administration quotidienne de 200 µg de triptoréline a diminué le nombre de récepteurs

testiculaires de la LH à 60 % des valeurs de référence, tandis que l'administration d'une dose de 1 ng a augmenté le nombre de récepteurs à 485 % des valeurs de référence. Ces deux effets ont été annulés après l'administration concomitante d'un antagoniste et de la triptoréline.

Chez des rats femelles, l'administration prolongée de la triptoréline ou d'autres agonistes de la LH-RH a provoqué un retard de l'ouverture vaginale, une diminution du poids des ovaires et de l'utérus; une interférence au niveau de la nidation et vers la fin de la période de gestation; et une réduction du nombre de récepteurs ovariens de la LH/hCG.

TOXICOLOGIE

Études de toxicité aiguë

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

Études de toxicité chronique et subchronique

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

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

Études de cancérogénicité

Les études de cancérogénicité de triptoréline ont été réalisées chez les souris et les rats. Aucun effet oncogène n'a été noté chez des souris à qui on avait administré des microgranules de pamoate

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

Études de reproduction

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

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

Études de mutagénicité

Le pouvoir mutagène de la triptoréline a été évalué au cours d'essais *in vitro* et *in vivo*. Le triptoréline n'a montré aucune activité mutagène ou clastogène sur les souches de Salmonella, les cellules ovariennes de hamster chinois et les cellules de lymphome de souris, dans des conditions d'activation métabolique ou non. Dans le test du micronoyau *in vivo* chez la souris, les animaux traités par la triptoréline n'ont affiché aucune augmentation significative de la fréquence du nombre de micronoyaux par rapport aux témoins négatifs, tandis que la cyclophosphamide, un agent clastogène connu, a entraîné une augmentation importante et statistiquement significative du nombre de micronoyaux.

REFERENCES

1. Adamopoulos DA, Nicopoulou S, Kapolla N, Vassilopoulos P, Keramertzanis M: Testicular secretion after pulsatile human menopausal gonadotropin therapy in gonadotropin-releasing hormone agonist desensitized dysspermic men. *Fertil Steril* 62:155-161, 1994.
2. Banik UK, Givner ML. Comparative ovulation-inducing capacity of a synthetic luteinizing hormone-releasing hormone and two analogs in adult rats and mice. *Fertil Steril* 11:1243-1249, 1977.
3. Barron JL, Millar RP, Searle D: Metabolic clearance and plasma half-disappearance time of D-Trp⁶ and exogenous luteinizing hormone-releasing hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 54: 1169-1173, 1982.
4. Bergqvist A, Bergh T, Hogstrom L, *et al.*: Effects of triptorelin versus placebo on the symptoms of endometriosis. *Fertil Steril* 69:702-708, 1998.
5. Boccardo FA, Decensi D, Guarneri A, Rubagotti T, Massa G, Martorana C *et al.*: Long-term results with a long-acting formulation of D-Trp⁶LH-RH in patients with prostate cancer: an Italian prostatic cancer project study (P.O.N.C.A.P.). *Prostate* 11: 243-255, 1987.
6. Choktanasiri W, Boonkasemsanti W, Sittisomwong T, Kunathikom S, Suksompong S, Udomsubpayakul U, *et al.*: Long-acting triptorelin for the treatment of endometriosis. *Int J Gynecol Obstet* 54:237-243, 1996.
7. Cirkel V, Ochs H, Schneider HPG: A randomized comparative trial of triptorelin depot (D-Trp⁶-LHRH) and danazol in the treatment of endometriosis. *Eur J Obst Gynec Reprod Biol* 59:61-9; 1995.
8. Coy DH, Labrie F, Savary M, Coy EJ, Schally AV. *LH-releasing activity of potent LH-RH analogs in vitro.* *Biochem Biophys Res Commun* 67:576-582, 1975.
9. Coy DH, Vilchez-Martinez JA, Coy EJ, Schally AV. Analogs of luteinizing hormone-releasing hormone with increased biological activity produced by D-amino acid substitutions in position 6. *J Med Chem* 19:423-425, 1976.
10. De Sy WA, De Wild P, De Meyer JM, Casselman J, Desmet R, Renders G, Schelfhout W. Long term experience in the *treatment of prostatic cancer with Decapeptyl[®], compared to orchiectomy.* *Acta Urologica Belgica* 56:581-588, 1986.
11. De Sy WA, De Meyer JM, Casselman J, De Smet R, Renders G, Schelfhout W, De Wild P. A comparative study of a long acting leuteinizing hormone releasing hormone agonist (Decapeptyl[®]) and orchiectomy in the treatment of advanced prostate cancer. *Acta Urologica Belgica* 54:221-229, 1988.
12. Emons G, Iven H, K pker W, Schally A: Bioavailability of Decapeptyl-Depot ([D-Trp⁶] GnRH) in women. *Arch Gynecol Obstet* 250:1035-1036, 1991.
13. Filicori M, Flamigni C, Cognigni G, Dellai P, Arnone R, Falbo A, Capelli M: Comparison of the suppression capacity of different depot gonadotropin-releasing hormone analogs in women. *J Clin Endocrinol Metab* 77:130-133, 1993.

14. Gonzalez-Barcena D, Perez-Sanchez PL, Graef A, Gomez AM, Barea H, et al. Inhibition of the pituitary-gonadal axis by a single intramuscular administration of D-Trp⁶-LHRH (Decapeptyl[®]) in a sustained release formulation in patients with prostatic carcinoma. *Prostate* 14: 291-300, 1989.
15. Jacobi GH, Wenderoth UK, Ehrental W, v Wallenberg H, Spindler HW, Hohenfellner R: Endocrine and clinical evaluation of 107 patients with advanced prostatic carcinoma under long-term pernasal buserelin or intramuscular Decapeptyl[®] depot treatment. *Am J Clin Oncol* 11(suppl 1): S36-S43, 1988.
16. Mason-Garcia M, Vigh S, Comaru-Schally AM, Rading TW, Somogyvari-Vigh SA, Horvath J et al. Radioimmunoassay for 6-D-tryptophan analog of luteinizing hormone-releasing hormone: measurement of serum levels after administration of long-acting formulation administration. *Proc Natl Acad Sci USA* 82:1547-1551, 1985.
17. Milovanovic SR, Radulovic S, Groot K, Schally AV. Inhibition of growth of PC-82 human prostate cancer line xenografts in nude mice by bombesin antagonist RC-3095 or combination of [D-Trp⁶]-luteinizing hormone-releasing hormone and somatostatin analog RC-160. *Prostate* 20:269-280, 1992.
18. Papadopoulos I, Merkel KH, Cramer B, Weissach L. Hodenhistologie nach 6monatiger therapie mit der depotform des LHRH-analogons Decapeptyl[®]. *Verh Deutsch Gezelle Urologie* 38:274-277, 1987.
19. Parmar H, Edwards L, Phillips RH, Allen L, Lightman SL. Orchiectomy versus long-acting D-Trp-6-LHRH in advanced prostatic cancer. *Br J Urol* 1987; 59:248-4
20. Redding TW, Schally AV. Inhibition of prostate tumor growth in two rat models by chronic administration of [D-Trp⁶] analogue of luteinizing hormone-releasing hormone. *Proc Natl Acad Sci USA* 78:6509-6512, 1981.
21. Redding TW, Schally AV, Tice TR, Meyers WE. Long-acting delivery systems for peptides: Inhibition of rat prostate tumors by controlled release of [D-trp⁶] luteinizing hormone-releasing hormone from injectable microcapsules. *Proc Natl Acad Sci USA* 81:5845-5848, 1984.
22. Roger M, Duchier J, Lahlou N, Nahoul K, Schally AV: Treatment of prostatic carcinoma with D-Trp-6-LHRH: plasma hormone levels after daily subcutaneous injections and periodic administration of delayed-release preparations. *The Prostate* 7:271-82, 1985.
23. Schally AV, Redding TW. Somatostatin analogs as adjuncts to agonists of luteinizing hormone-releasing hormone in the treatment of experimental prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 84:7275-7259, 1987.
24. Schally AV, Redding TW, Comaru-Schally AM. Inhibition of prostate tumors by agonistic and antagonistic analogs of LH-RH. *Prostate* 4:545-552, 1983.
25. Stoffel-Wagner B, Sommer L, Bidlingmaier F, Klingmiller D: Effects of the gonadotropin-releasing hormone agonist, D-Trp-6-GnRH, on prolactin secretion in healthy young men. *Horm Res* 43:266-272, 1995.
26. The Veterans Administration Cooperative Urological Research Group. Carcinoma of the Prostate: Treatment Comparisons. *J Urol* 98:516-522, 1967.

27. Walker KJ, Turkes AO, Nicholson RI, Turkes A, Griffiths K. Therapeutic potential of the LHRH agonist ICI 118630 in the treatment of advanced prostatic carcinoma. *Lancet* 413-145; 20 August, 1983.
28. Zorn JR, Mathieson J, Risquez F, Comaru-Schally AM, Schally AV: Treatment of endometriosis with a delayed release preparation of the agonist D-Trp⁶-luteinizing hormone-releasing hormone: long-term follow-up in a series of 50 patients. *Fertil Steril* 53:401-406, 1990.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU CONSOMMATEUR

Pr TRELSTAR^{MD} 3,75 mg
Triptoréline pour suspension injectable

Cette notice constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de TRELSTAR et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Cette notice n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de TRELSTAR. Pour toute question à propos de ce médicament, veuillez consulter votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

TRELSTAR fait partie de la classe de médicaments appelés agonistes de l'hormone de libération des gonadotrophines (GnRH).

Pourquoi utiliser ce médicament ?

Votre médecin vous a prescrit TRELSTAR pour traiter votre endométriose. L'endométriose est une maladie caractérisée par la croissance anormale de tissus dans l'abdomen et autres endroits de l'organisme. Elle peut être traitée avec des analgésiques, des hormones ou une intervention chirurgicale.

Comment agit-il ? :

TRELSTAR agit comme une hormone et réduit le taux d'œstrogène dans votre organisme. Une réduction du taux d'œstrogène peut contribuer à atténuer la douleur et les autres symptômes associés à l'endométriose. Votre traitement sera d'une durée maximale de 6 mois. Après l'arrêt du traitement, le taux d'œstrogène revient à la normale. Même si la durée du traitement est limitée à 6 mois, vous bénéficierez tout de même des effets du traitement au cours des mois qui suivent.

Dans quelles circonstances est-il déconseillé d'utiliser ce médicament:

N'utilisez pas TRELSTAR si:

- Vous êtes allergique ou hypersensible à la triptoréline, ou à tout autre médicament appartenant à la classe des agonistes de la LH-RH, ou à tout ingrédient de la formulation ou toute composante du flacon.
- Vous êtes enceinte ou devenez enceinte, ou si vous allaitez. TRELSTAR peut nuire au bébé lorsqu'il est administré à une femme enceinte.
- Vous présentez des saignements vaginaux anormaux n'ayant pas fait l'objet d'une évaluation médicale.
- Vous êtes une femme âgée de moins de 18 ans. TRELSTAR n'a pas fait l'objet d'études chez les enfants.

Quel est l'ingrédient actif?

Le pamoate de triptoréline

Quels sont les ingrédients non médicinaux ?

Poly-D,L-lactide-co-glycolide, mannitol, carboxyméthylcellulose sodique et polysorbate 80.

Comment ce médicament est-il présenté?

TRELSTAR est offert sous forme de poudre stérile présentée dans un flacon. La poudre doit être reconstituée par votre médecin avec de l'eau stérile pour produire une suspension qui sera injectée dans le muscle. Les microgranules renferment un ingrédient actif qui sera libéré lentement à partir du site de l'injection

TRELSTAR renferme 3,75 mg de triptoréline (sous forme de pamoate)

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

AVANT d'utiliser TRELSTAR, consultez votre médecin ou votre pharmacien si :

- Vous êtes allergique à ce médicament, à tout autre ingrédient de la préparation, ou à toute composante du flacon.
- Vous pensez être enceinte.
- Vous allaitez.
- Vous avez un antécédent d'usage de tabac et/ou d'alcool chronique.
- Vous avez des antécédents familiaux importants d'ostéoporose.
- Vous avez un antécédent d'usage chronique de drogues comme les anticonvulsivants ou les corticoïdes.
- Vous avez une maladie du foie et/ou des reins.

Vos règles devraient normalement cesser pendant que vous utilisez TRELSTAR. Vous devez donc aviser votre médecin si vous continuez à avoir vos règles régulièrement.

Avant de commencer le traitement par TRELSTAR, votre médecin devrait vous faire passer un test de grossesse pour s'assurer que vous n'êtes pas enceinte.

Une hémorragie intermenstruelle ou une ovulation pourraient se produire si on oublie de vous administrer une ou plusieurs doses de TRELSTAR. En raison du risque encouru par le bébé si vous devenez enceinte pendant votre traitement par TRELSTAR, il est important d'utiliser une méthode de contraception non hormonale. Si vous devenez enceinte en cours de traitement, vous devez cesser le traitement et consulter votre médecin immédiatement.

Vous devez savoir comment TRELSTAR vous affecte avant de conduire ou d'opérer de la machinerie.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Avant d'entreprendre un traitement avec TRELSTAR, informez votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre tout autre médicament, y compris ceux que vous pouvez obtenir sans ordonnance (pour le rhume, les nausées, etc). Pendant votre

traitement par la triptoréline, ne prenez aucun nouveau médicament avant d'en aviser votre médecin ou votre pharmacien.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Comment TRELSTAR est-il administré?

Dose habituelle

Votre médecin vous administrera une injection de TRELSTAR, renfermant 3,75 mg de triptoréline, dans votre muscle, un jour spécifique de la semaine, généralement une fois tous les 28 jours pendant une période de 6 mois.

Dose oubliée

Si vous oubliez de vous faire administrer TRELSTAR pendant cette journée spécifique, faites-vous donner l'injection dans les plus brefs délais.

Il est très important que votre médecin surveille vos progrès lors de visites médicales régulières. N'interrompez pas votre traitement TRELSTAR si vous commencez à vous sentir mieux; consultez votre médecin avant de prendre la décision de changer de traitement.

Surdosage

En case de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Comme tout autre médicament, TRELSTAR peut, outre ses effets bénéfiques, entraîner certains effets indésirables.

Le traitement par TRELSTAR, administré une fois par mois, entraîne une suppression de l'activité de vos hormones sexuelles. Tout effet ressenti peut avoir un lien avec l'action de suppression hormonale de TRELSTAR. Ces effets indésirables peuvent inclure des bouffées de chaleur, une baisse de la libido, des maux de tête, des changements émotionnels, de l'acné, une réduction du volume des seins et de la sécheresse vaginale*. Si ces effets vous incommode, communiquez avec votre médecin. Étant donné que le taux d'œstrogène revient à la normale après l'arrêt du traitement, ces effets indésirables devraient disparaître.

Des réactions cutanées locales peuvent, à l'occasion, se produire au point d'injection, telles que démangeaisons, rougeur, sensation de brûlure et enflure. Ces réactions sont généralement bénignes et disparaissent après quelques jours. Communiquez avec votre médecin si ces réactions s'aggravent ou persistent.

Avisez immédiatement votre médecin si vous éprouvez une douleur intense ou accrue, un engourdissement ou une faiblesse des membres, ou de la difficulté à uriner qui persiste.

D'autres effets secondaires non mentionnés ici peuvent également survenir chez certaines patientes. Si vous pensez éprouver un effet secondaire, quel qu'il soit, veuillez prévenir immédiatement votre médecin.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, LEUR FRÉQUENCE ET LES MESURES À PRENDRE				
Symptôme / effet		Contactez votre médecin ou pharmacien		Arrêtez la prise du médicament et contactez votre médecin ou pharmacien
		Cas grave seulement	Tous les cas	
Troubles courants	Bouffées de chaleur*	✓		
	Sécheresse vaginale*	✓		
	Pas de règles		✓	
	Sudation accrue		✓	
	Difficulté à s'endormir		✓	
	Maux de tête*	✓		
	Dépression		✓	
	Baisse de la libido*	✓		
	Changements émotionnels/irritabilité*	✓		
	Formation de pellicules		✓	
	Réduction du volume des seins*	✓		
	Acné*	✓		
	Enflure des chevilles		✓	
	Nausées		✓	
	Infection virale		✓	
	Douleur		✓	
	Douleur abdominale		✓	
	Mal de dos		✓	
	Douleur articulaire		✓	
	Douleur du bas-ventre		✓	
Troubles peu courants	Ecchymoses		✓	
	Étourdissements		✓	
	Infection vésicale et/ou rénale		✓	
	Fatigue		✓	
	Vomissements		✓	
	Douleur		✓	
	Douleur abdominale aiguë		✓	
	Douleur thoracique		✓	
	Douleur musculaire		✓	
	Réaction au point d'injection		✓	
	Éruptions cutanées		✓	
	Enflure des membres		✓	
	Crampes aux jambes		✓	
	Diarrhée		✓	
	Constipation et diarrhée		✓	
	Maladie des articulations		✓	
	Perte de mémoire		✓	
	Perte d'intérêt ou insouciance		✓	
	Écoulement vaginal jaunâtre ou jaune pâle		✓	
	Saignements vaginaux sévères		✓	

* Considérés comme des effets secondaires attendus de l'action de suppression hormonale par TRELSTAR.

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet secondaire inattendu ressenti lors de l'utilisation de TRELSTAR, veuillez communiquer avec votre médecin ou pharmacien.

COMMENT CONSERVER CE MÉDICAMENT

Conserver le flacon de TRELSTAR, fourni avec le système d'administration de doses uniques MIXJECT (contenant l'eau stérile pour injection), entre 20 et 25 °C; excursions permises entre 15 et 30 °C.

Conserver le flacon de TRELSTAR (sans l'eau stérile pour injection) entre 20 et 25 °C; excursions permises entre 15 et 30 °C.

Ne pas congeler. Protéger de la lumière.

Garder hors de la portée des enfants.

Ce dépliant a été rédigé par :
Allergan Pharma Co.
Markham, ON L6G 0B5

Date de révision : le 27 juillet 2016

SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES SUSPECTÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir :
 - par télécopieur au numéro sans frais 1-866-678-6789, ou
 - par la poste au : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701E
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

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

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Vous pouvez vous procurer ce document et la monographie complète du produit, préparée pour les professionnels de la santé, à l'adresse suivante : www.allergan.ca ou en communiquant avec le promoteur, Allergan Pharma Co., au 1-800-668-6424.