

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)

Pr TRELSTAR^{MD} 11,25 mg
Triptoréline pour suspension injectable
Microgranules pour suspension retard

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

Pr TRELSTAR^{MD} 22,5 mg
Triptoréline pour suspension injectable
Microgranules pour suspension retard

22,5 mg de triptoréline (sous forme de pamoate)
(Formule à libération prolongée sur 6 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	8
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	13
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	14
SURDOSAGE.....	19
ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	19
CONSERVATION ET STABILITÉ.....	22
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	22
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	24
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	24
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	28
TOXICOLOGIE.....	29
RÉFÉRENCES.....	32
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU CONSOMMATEUR.....	35

Pr TRELSTAR^{MD} 3,75 mg (formule à libération prolongée sur 1 mois)
 Pr TRELSTAR^{MD} 11,25 mg (formule à libération prolongée sur 3 mois)
 Pr TRELSTAR^{MD} 22,5 mg (formule à libération prolongée sur 6 mois)
 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; 11,25 mg de triptoréline sous forme peptidique/flacon; 22,5 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 :

- le traitement palliatif du cancer de la prostate hormono-dépendant à un stade avancé (stade D2).

Personnes âgées (> 65 ans) : Les études cliniques sur TRELSTAR portaient essentiellement sur des patients âgés de 65 ans et plus (voir la section ESSAIS CLINIQUES).

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de TRELSTAR n'ont pas été établies chez les enfants (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

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

CONTRE-INDICATIONS

- TRELSTAR est contre-indiqué chez les patients qui présentent 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 toute composante du flacon. Des cas de réactions anaphylactiques à la GnRH synthétique ou aux analogues (ou agonistes) de la GnRH ont été

rapportés (voir la section MISES EN GARDE 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 la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).
- TRELSTAR est contre-indiqué chez les femmes qui allaitent (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

TRELSTAR (triptoréline pour suspension injectable) doit être prescrit par un médecin qualifié ayant de l'expérience avec l'utilisation de l'hormonothérapie contre le cancer de la prostate. TRELSTAR doit être administré par un professionnel de la santé.

Les effets indésirables suivants sont significatifs sur le plan clinique :

- **Symptômes liés à l'augmentation passagère des concentrations sériques de testostérone chez les hommes atteints d'un cancer de la prostate (voir la section Généralités ci-dessous);**
- **Ostéoporose (voir la section Appareil endocrinien et métabolisme ci-dessous).**

Généralités

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

Comme c'est le cas pour les autres agonistes de la LH-RH, l'utilisation de TRELSTAR a été associée à une hypersensibilité et à des réactions anaphylactiques (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES, Réactions indésirables au médicament après la commercialisation).

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

Carcinogenèse et mutagenèse

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

Cardiovasculaire

Il pourrait y avoir un lien entre le traitement de suppression des androgènes et le risque cardiovasculaire chez les hommes atteints d'un cancer de la prostate en raison des répercussions indésirables liées à la suppression androgénique sur les facteurs de risque cardiovasculaire classiques, notamment le taux sérique de lipoprotéines, la sensibilité à l'insuline et l'obésité (voir la section RÉFÉRENCES). Des événements liés à l'ischémie cardiovasculaire, y compris l'infarctus du myocarde, l'accident vasculaire cérébral et le décès d'origine cardiovasculaire, ont été signalés chez des patients traités par des agonistes de la LH-RH. Les médecins doivent s'assurer que les bienfaits du traitement de suppression des androgènes l'emportent sur les risques potentiels cardiovasculaires. Une évaluation du risque cardiovasculaire et une prise en charge selon les pratiques cliniques locales et les lignes directrices en vigueur sont de mise (voir la section Surveillance et épreuves de laboratoire ci-dessous).

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

Le traitement de suppression des androgènes peut entraîner un allongement de l'intervalle QT/QTc lors d'un ECG. La prolongation de l'intervalle QT est une conséquence physiologique des hormonothérapies qui entraînent une ablation androgénique chez les hommes atteints d'un cancer de la prostate. On doit s'assurer que les avantages du traitement par hormonothérapie l'emportent sur les risques. Les médecins doivent s'assurer que les bienfaits du traitement de suppression des androgènes l'emportent sur les risques potentiels chez les patients présentant un syndrome du QT long congénital, des anomalies électrolytiques ou une insuffisance cardiaque congestive, ainsi que chez les patients prenant des antiarythmiques de classe IA (p. ex., la quinidine, la procainamide), de classe III (p. ex., l'amiodarone, le sotalol, le dofétilide, l'ibutilide) ou de classe IC (p. ex., la flécaïnide, la propafénone).

Appareil endocrinien et métabolisme

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

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

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

Réduction de la tolérance au glucose : une réduction de la tolérance au glucose et une augmentation du risque d'apparition d'un diabète ont été rapportés chez les hommes ayant reçu un traitement de suppression des androgènes. Les patients traités par TRELSTAR doivent subir des examens périodiques du glucose sanguin. Les patients diabétiques recevant TRELSTAR peuvent nécessiter une surveillance plus fréquente durant le traitement.

Hématologie

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

Neurologie

Les effets de TRELSTAR sur la capacité à conduire et à opérer de la machinerie n'ont pas été étudiés. Cependant, la fatigue et les étourdissements sont des événements indésirables fréquents qui pourraient nuire à la conduite automobile et à l'utilisation de machinerie.

Troubles psychiatriques

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

Les patients atteints d'une dépression connue doivent être étroitement surveillés pendant le traitement.

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.

Populations particulières

Femmes enceintes : L'innocuité de TRELSTAR pendant la grossesse n'a pas été établie sur le plan clinique. 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 (voir la section CONTRE-INDICATIONS).

Femmes qui allaitent : On ignore jusqu'à quel point la triptoréline est excrétée dans le lait humain et la prudence s'impose lorsque TRELSTAR est administré à des femmes qui allaitent (voir la section CONTRE-INDICATIONS).

Personnes âgées (> 65 ans) : Les études cliniques sur TRELSTAR portaient essentiellement sur des patients âgés de 65 ans et plus.

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de TRELSTAR n'ont pas été établies chez les enfants.

Race : Les effets de la race sur la pharmacocinétique, l'innocuité et l'efficacité de la triptoréline n'ont pas fait l'objet d'étude systématique. Dans le cadre de trois études cliniques contrôlées visant à comparer l'acétate de triptoréline à libération contrôlée à l'orchidectomie, aucune donnée concernant la race n'a été recueillie. L'étude comparant TRELSTAR (formule de pamoate de triptoréline à 3,75 mg sur 1 mois) et TRELSTAR (formule de pamoate de triptoréline à 11,25 mg sur 3 mois), regroupait 47,7 % de patients de race blanche, 37,6 % de race noire, et 14,7 % d'autres groupes ethniques. Dans l'étude clinique non comparative visant à déterminer l'innocuité et l'efficacité de TRELSTAR (pamoate de triptoréline à 22,5 mg sur 6 mois), 64,2 % des patients étaient de race blanche, 22,5 % de race noire, et 13,3 % d'autres groupes ethniques.

Surveillance et épreuves de laboratoire

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

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

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

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

Les taux de glucose sanguin et/ou l'hémoglobine glycolysée (HbA1c) doivent également être surveillés périodiquement chez les patients traités par TRELSTAR. Les patients diabétiques doivent être surveillés de plus près (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil endocrinien et métabolisme).

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des réactions indésirables au médicament

On a constaté que TRELSTAR 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 TRELSTAR. Dans le programme de pharmacovigilance, des cas de choc anaphylactique et d'œdème de Quincke ont été rapportés à la suite de l'administration de TRELSTAR (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Dans le cadre des études cliniques, aucun événement indésirable grave que l'on considérait lié au médicament à l'étude n'a été rapporté.

Comme c'est le cas pour d'autres traitements par des agonistes de la LH-RH, les effets indésirables le plus souvent observés au cours d'un traitement par TRELSTAR étaient des effets physiologiques attendus liés à l'abaissement des taux de testostérone. Ces effets indésirables comprenaient, entre autres, bouffées de chaleur, impuissance et baisse de la libido. Comme les autres analogues de la LH-RH, TRELSTAR entraîne une élévation transitoire de la concentration sérique de testostérone au cours des premières semaines de traitement. Par conséquent, l'exacerbation potentielle des signes et des symptômes de la maladie au cours des premières semaines de traitement représente une préoccupation pour les patients qui présentent des métastases vertébrales et/ou une obstruction urinaire ou une hématurie. Une aggravation de ces

affections pourrait entraîner des problèmes neurologiques tels qu'une faiblesse et/ou une paresthésie des membres inférieurs ou une détérioration des symptômes urinaires (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

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 patients vus 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.

Études cliniques portant sur l'acétate de triptoréline

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

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

Dans le cadre de ces études, les effets indésirables les plus fréquents signalés par 5 % ou plus des patients étaient : impuissance (50,0 % dans le groupe de la triptoréline et 41,2 % dans le groupe de l'orchidectomie), baisse de la libido (44,9 % dans le groupe de la triptoréline et 39,2 % dans le groupe de l'orchidectomie), bouffées de chaleur (44,9 % dans le groupe de la triptoréline et 43,3 % dans le groupe de l'orchidectomie) et atrophie des organes génitaux (12,2 % dans le groupe de la triptoréline). On sait que ces effets indésirables sont reliés à une castration biochimique ou chirurgicale (voir la section ESSAIS CLINIQUES).

Études cliniques portant sur le pamoate de triptoréline

TRELSTAR à 3,75 mg (formule de pamoate de triptoréline à 3,75 mg sur 1 mois) et TRELSTAR à 11,25 mg (formule de pamoate de triptoréline à 11,25 mg sur 3 mois)

L'innocuité de TRELSTAR a également été évaluée dans le cadre d'une étude comparant TRELSTAR (formule de pamoate de triptoréline à 3,75 mg sur 1 mois) et TRELSTAR (formule de pamoate de triptoréline à 11,25 mg sur 3 mois). Dans cette étude, les patients étaient répartis au hasard pour recevoir soit trois injections de TRELSTAR sur 3 mois (11,25 mg), administrées

par voie intramusculaire tous les 84 jours pendant 9 mois, ou neuf injections de TRELSTAR sur 1 mois (3,75 mg), administrées par voie intramusculaire tous les 28 jours pendant 9 mois.

Les données d'innocuité révèlent que les deux formules de TRELSTAR ont été bien tolérées.

TRELSTAR à 22,5 mg (formule de pamoate de triptoréline à 22,5 mg sur 6 mois)

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

Les données d'innocuité révèlent que la formule sur 6 mois (TRELSTAR à 22,5 mg) a été bien tolérée.

Le profil d'innocuité était comparable à celui de la formule sur 1 mois (TRELSTAR à 3,75 mg) et à celui de la formule sur 3 mois (TRELSTAR à 11,25 mg).

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

TABLEAU 1. INCIDENCE (%) DES EFFETS INDÉSIRABLES SYSTÉMIQUES POSSIBLEMENT OU PROBABLEMENT LIÉS AU MÉDICAMENT SIGNALÉS PAR AU MOINS 1 % DES PATIENTS DANS LE GROUPE DE TRAITEMENT QUI REÇOIT TRELSTAR À 3,75 MG (1 INJECTION TOUS LES 28 JOURS PENDANT 9 MOIS), TRELSTAR À 11,25 MG (1 INJECTION TOUS LES 84 JOURS PENDANT 9 MOIS), ET TRELSTAR À 22,5 MG (1 INJECTION LE JOUR 1 ET 1 INJECTION LE JOUR 169)			
Effet indésirable	TRELSTAR (3,75 mg)¹ N = 172 n (%)	TRELSTAR (11,25 mg)¹ N = 174 n (%)	TRELSTAR (22,5 mg)² N = 120 n (%)
Réactions au site d'injection			
Ecchymose au point d'injection	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,7)
Induration au point d'injection	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,7)
Douleur au point d'injection	2 (1,2)	7 (4,0)	2 (1,7)

TABLEAU 1. INCIDENCE (%) DES EFFETS INDÉSIRABLES SYSTÉMIQUES POSSIBLEMENT OU PROBABLEMENT LIÉS AU MÉDICAMENT SIGNALÉS PAR AU MOINS 1 % DES PATIENTS DANS LE GROUPE DE TRAITEMENT QUI REÇOIT TRELSTAR À 3,75 MG (1 INJECTION TOUS LES 28 JOURS PENDANT 9 MOIS), TRELSTAR À 11,25 MG (1 INJECTION TOUS LES 84 JOURS PENDANT 9 MOIS), ET TRELSTAR À 22,5 MG (1 INJECTION LE JOUR 1 ET 1 INJECTION LE JOUR 169)

Effet indésirable	TRELSTAR (3,75 mg)¹ N = 172 n (%)	TRELSTAR (11,25 mg)¹ N = 174 n (%)	TRELSTAR (22,5 mg)² N = 120 n (%)
Organisme dans son ensemble			
Bouffées de chaleur*	114 (66,3)	127 (73,0)	86 (71,7)
Dorsalgie	6 (3,5)	5 (2,9)	0 (0,0)
Douleur	10 (5,8)	6 (3,4)	0 (0,0)
Douleur aux jambes	5 (2,9)	9 (5,2)	0 (0,0)
Fatigue	5 (2,9)	4 (2,3)	5 (4,2)
Douleur thoracique	0 (0,0)	3 (1,7)	0 (0,0)
Léthargie	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,7)
Asthénie	2 (1,2)	2 (1,1)	0 (0,0)
Œdème périphérique	3 (1,7)	2 (1,1)	0 (0,0)
Rédaction allergique	2 (1,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Troubles cardiovasculaires			
Hypertension	8 (4,7)	7 (4,0)	0 (0,0)
Œdème dépendant	0 (0,0)	4 (2,3)	0 (0,0)
Troubles des systèmes nerveux central et périphérique			
Céphalées	7 (4,1)	12 (6,9)	2 (1,7)
Étourdissements	5 (2,9)	5 (2,9)	2 (1,7)
Crampes aux jambes	1 (0,6)	3 (1,7)	0 (0,0)
Troubles endocriniens			
Douleur mammaire chez l'homme	5 (2,9)	4 (2,3)	0 (0,0)
Gynécomastie	0 (0,0)	3 (1,7)	0 (0,0)
Troubles digestifs			
Constipation	4 (2,3)	3 (1,7)	0 (0,0)
Nausées	7 (4,1)	5 (2,9)	0 (0,0)
Diarrhée	4 (2,3)	2 (1,1)	0 (0,0)
Douleurs abdominales	1 (0,6)	2 (1,1)	0 (0,0)
Dyspepsie	2 (1,2)	3 (1,7)	0 (0,0)
Troubles de la fréquence et du rythme cardiaques			
Palpitations	3 (1,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Troubles hépatiques et du système biliaire			
Anomalie de la fonction hépatique	0 (0,0)	2 (1,1)	0 (0,0)
Troubles métaboliques et nutritionnels			
Œdème aux jambes	14 (8,1)	11 (6,3)	0 (0,0)
Diabète sucré	2 (1,2)	1 (0,6)	0 (0,0)
Troubles de l'appareil locomoteur			
Douleurs osseuses	20 (11,6)	23 (13,2)	0 (0,0)
Arthralgies	4 (2,3)	4 (2,3)	0 (0,0)
Myalgies	1 (0,6)	2 (1,1)	0 (0,0)
Troubles psychiatriques			
Insomnie	2 (1,2)	3 (1,7)	0 (0,0)
Dépression*	3 (1,7)	1 (0,6)	2 (1,7)
Impuissance*	7 (4,1)	4 (2,3)	12 (10,0)
Anorexie	1 (0,6)	3 (1,7)	0 (0,0)
Baisse de la libido*	1 (0,6)	4 (2,3)	2 (1,7)
Troubles de l'appareil reproducteur et troubles mammaires			

TABLEAU 1. INCIDENCE (%) DES EFFETS INDÉSIRABLES SYSTÉMIQUES POSSIBLEMENT OU PROBABLEMENT LIÉS AU MÉDICAMENT SIGNALÉS PAR AU MOINS 1 % DES PATIENTS DANS LE GROUPE DE TRAITEMENT QUI REÇOIT TRELSTAR À 3,75 MG (1 INJECTION TOUS LES 28 JOURS PENDANT 9 MOIS), TRELSTAR À 11,25 MG (1 INJECTION TOUS LES 84 JOURS PENDANT 9 MOIS), ET TRELSTAR À 22,5 MG (1 INJECTION LE JOUR 1 ET 1 INJECTION LE JOUR 169)

Effet indésirable	TRELSTAR (3,75 mg)¹ N = 172 n (%)	TRELSTAR (11,25 mg)¹ N = 174 n (%)	TRELSTAR (22,5 mg)² N = 120 n (%)
Atrophie testiculaire*	0 (0,0)	0 (0,0)	9 (7,5)
Troubles respiratoires			
Toux	1 (0,6)	3 (1,7)	0 (0,0)
Dyspnée	3 (1,7)	2 (1,1)	0 (0,0)
Pharyngite	0 (0,0)	2 (1,1)	0 (0,0)
Troubles de la peau et des annexes cutanées			
Éruptions cutanées	1 (0,6)	3 (1,7)	0 (0,0)
Prurit	2 (1,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Troubles urinaires			
Infection des voies urinaires	3 (1,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dysurie	3 (1,7)	8 (4,6)	0 (0,0)
Rétention urinaire	0 (0,0)	2 (1,1)	0 (0,0)
Troubles de la vision			
Douleur oculaire	1 (0,6)	2 (1,1)	0 (0,0)
Conjonctivite	0 (0,0)	2 (1,1)	0 (0,0)

* Conséquence pharmacologique attendue de la suppression de la testostérone.

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

² Les effets indésirables de TRELSTAR à 22,5 mg sont codifiés à partir de la terminologie MedRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*).

Réactions indésirables au médicament le moins fréquemment observées dans les études cliniques (< 1 %)

Les réactions indésirables au médicament signalées par 1 % ou moins des sujets dans les groupes de traitement recevant TRELSTAR à 3,75 mg et TRELSTAR à 11,25 mg, et considérées comme possiblement ou probablement liées au médicament à l'étude comprenaient entre autres : réaction au site d'injection, malaise, faiblesse musculaire, rhinite, trouble cutané et hématurie. Les réactions indésirables au médicament signalées par 1 % ou moins des sujets (N = 1; 0,83 %) dans l'étude sur TRELSTAR à 22,5 mg, et considérées comme possiblement ou probablement liées au médicament à l'étude comprenaient entre autres : gêne abdominale, douleur abdominale, constipation, nausées, érythème au point d'injection, prurit au point d'injection, enflure au point d'injection, élévation du taux d'alanine aminotransférase, élévation du taux d'aspartate aminotransférase, hausse de la concentration de l'antigène prostatique, gain de poids, anorexie, arthralgie, dorsalgie, raideur musculosquelettique, myalgie, douleur aux extrémités, douleur métastatique, paresthésie, syncope vasovagale, insomnie, perte de libido, orchite non infectieuse, prurit, éruption cutanée et hypertension.

Anomalie des épreuves hématologiques et biochimiques

Les taux d'incidence supérieurs à 15 % pour les valeurs de laboratoire anormalement basses (hémoglobine et nombre de globules rouges) et les valeurs de laboratoire anormalement élevées (glycémie à jeun, azote uréique du sang et phosphatase alcaline) étaient comparables tant dans le

groupe traité par TRELSTAR à 3,75 mg que dans le groupe recevant TRELSTAR à 11,25 mg. Les anomalies suivantes, absentes au départ et comparables aux anomalies rencontrées avec les formules à 3,75 mg et à 11,25 mg, ont été observées chez au moins 10 % des patients traités par TRELSTAR à 22,5 mg : baisse du taux d'hémoglobine et de la numération érythrocytaire, hausse de la glycémie du taux de glucose (variation entre la valeur initiale et le cas le plus défavorable en cours de traitement). Un allongement du temps de Quick a été constaté chez 4,9 %, 10,5 % et 13,6 % des patients traités par TRELSTAR à 3,75 mg, à 11,25 mg et à 22,5 mg, respectivement (variation entre la valeur initiale et le cas le plus défavorable en cours de traitement). Le lien entre ces variations et le traitement médicamenteux est difficile à évaluer dans cette population.

Réactions indésirables au médicament après la commercialisation

Les réactions indésirables suivantes ont été identifiées pendant l'utilisation de TRELSTAR après la commercialisation.

Comme ces réactions sont signalées volontairement par une population de taille inconnue, il n'est pas toujours possible d'estimer de manière certaine leur fréquence ni d'établir une relation causale avec l'exposition au médicament.

Des cas de choc anaphylactique et d'œdème de Quincke ont été signalés en lien avec l'utilisation de TRELSTAR après sa commercialisation.

Durant le programme de pharmacovigilance, on a rapporté des convulsions et des événements thrombotiques incluant, sans toutefois s'y limiter, l'embolie pulmonaire, l'accident vasculaire cérébral, l'infarctus du myocarde, la thrombose veineuse profonde, l'accident ischémique transitoire et la thrombophlébite.

Dans le cadre de la pharmacovigilance, une aggravation d'une dépression préexistante, notamment des tentatives de suicide, a été rapportée chez des patients prenant des agonistes de la GnRH, comme TRELSTAR.

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 TRELSTAR 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.

Comme le traitement de suppression des androgènes peut allonger l'intervalle QTc, il faut évaluer avec soin l'utilisation concomitante de TRELSTAR et de médicaments dont on sait qu'ils allongent l'intervalle QTc ou qui peuvent entraîner des torsades de pointes. Ces produits médicamenteux comprennent les agents suivants à titre d'exemple, sans toutefois s'y limiter : les médicaments de classe IA (p. ex., la quinidine, la disopyramide), de classe III (p. ex., l'amiodarone, le sotalol, le dofétilide, l'ibutilide, la dronédarone) ou de classe IC (p. ex., la flécaïnide, la propafénone), les antiarythmiques, les antipsychotiques (p. ex., la chlorpromazine), les antibiotiques et les analogues (p. ex., l'érythromycine, la clarithromycine, l'azithromycine), les antibiotiques quinoléiques (p. ex., la moxifloxacin), les antipaludiques (p. ex., la quinine), les antifongiques azolés, les antagonistes des récepteurs de la sérotonine 5-hydroxytryptamine (5-HT3) (p. ex., l'ondansétron) et les agonistes des récepteurs bêta-2-adrénergiques (p. ex., le salbutamol).

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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Dose recommandée et ajustement posologique

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

Compte tenu des différentes caractéristiques de libération du principe actif, les teneurs du médicament ne sont pas additives et doivent être sélectionnées en fonction du schéma posologique souhaité.

TRELSTAR (formule à libération prolongée sur 1 mois) 3,75 mg de triptoréline par flacon : La dose recommandée de TRELSTAR à 3,75 mg (triptoréline pour suspension injectable) est de 3,75 mg (sous forme peptidique) incorporée dans une formulation retard et administrée une fois par mois. Les microgranules lyophilisés doivent être reconstitués soit avec 2 mL d'eau stérile pour injection à l'aide d'une aiguille de calibre 21, soit en utilisant le système d'administration de doses uniques, MIXJECT. Le médicament est administré, une fois par mois,

par injection intramusculaire d'une dose unique, conformément aux directives d'utilisation (voir ci-dessous).

TRELSTAR (formule à libération prolongée sur 3 mois) 11,25 mg de triptoréline par flacon : La dose recommandée de TRELSTAR à 11,25 mg (triptoréline pour suspension injectable) est de 11,25 mg (sous forme peptidique), incorporée dans une formulation retard et renouvelée tous les 3 mois. Les microgranules lyophilisés doivent être reconstitués soit avec 2 mL d'eau stérile pour injection à l'aide d'une aiguille de calibre 21, soit en utilisant le système d'administration de doses uniques, MIXJECT. Le médicament est administré, tous les 3 mois, par injection intramusculaire d'une dose unique, conformément aux directives d'utilisation ci-dessous (voir ci-dessous).

TRELSTAR (formule à libération prolongée sur 6 mois) 22,5 mg de triptoréline par flacon : La dose recommandée de TRELSTAR (formule de triptoréline à libération prolongée sur 6 mois pour suspension injectable) est de 22,5 mg (sous forme peptidique), incorporée dans une formulation retard et renouvelée tous les 6 mois. Les microgranules lyophilisés doivent être reconstitués soit avec 2 mL d'eau stérile pour injection à l'aide d'une aiguille de calibre 21, soit en utilisant le système d'administration de doses uniques, MIXJECT. Le médicament est administré, tous les 6 mois, par injection intramusculaire d'une dose unique, conformément aux directives d'utilisation ci-dessous (voir ci-dessous).

Administration

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

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

Dose oubliée

Le maintien de la suppression de la testostérone est important dans le traitement des symptômes du cancer de la prostate hormono-dépendant. Le fait de manquer un rendez-vous de quelques jours ne devrait pas nuire aux bienfaits du traitement, mais le maintien d'un horaire constant des injections de TRELSTAR est un élément important du traitement.

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 avec le système d'administration de doses uniques de TRELSTAR (avec eau stérile pour injection), avec le dispositif MIXJECT; et pour TRELSTAR en flacon (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. Pour TRELSTAR à 3,75 mg (formule à libération prolongée sur 1 mois), cela correspond à 3,75 mg de triptoréline sous forme peptidique à administrer en une seule injection intramusculaire une fois par mois. Pour TRELSTAR à 11,25 mg (formule à libération prolongée sur 3 mois), cela correspond à 11,25 mg de triptoréline sous forme peptidique à administrer en une seule injection intramusculaire tous les 3 mois. Pour TRELSTAR à 22,5 mg (formule à libération prolongée sur 6 mois), cela correspond à 22,5 mg de triptoréline sous forme peptidique à administrer en une seule injection intramusculaire tous les 6 mois.

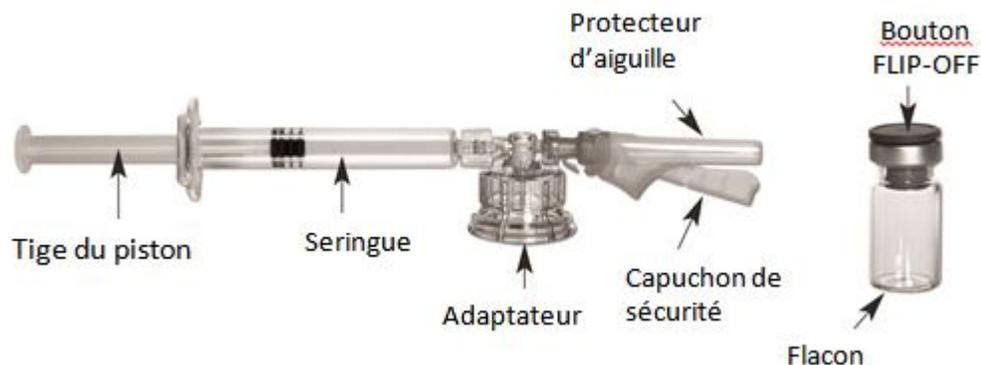
La suspension doit être jetée si elle n'est pas utilisée immédiatement après la reconstitution.

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

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

Directives d'utilisation – Système d'administration de doses uniques TRELSTAR (avec eau stérile pour injection), MIXJECT

Veillez lire attentivement les instructions avant de commencer.

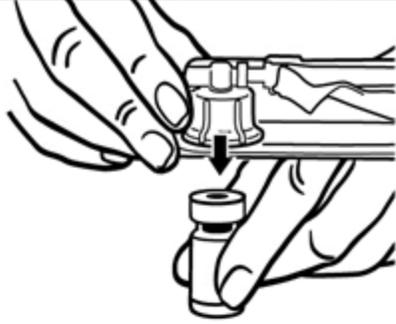


Préparation du dispositif MIXJECT

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

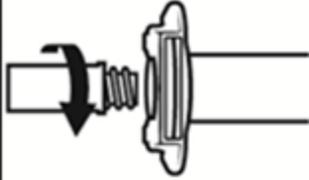
Activation du dispositif MIXJECT

1.



Peler la pellicule de l'emballage moulant qui recouvre l'alvéole contenant l'adaptateur *mais sans toutefois retirer 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.



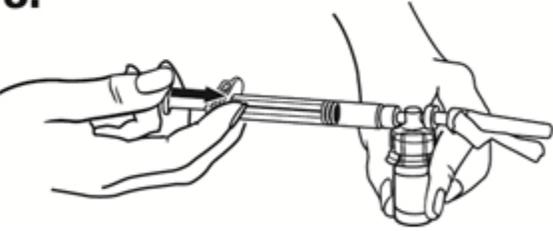
(a) Vissez la tige du piston dans le cylindre de la seringue. Retirez le capuchon du cylindre de la seringue.

2b.



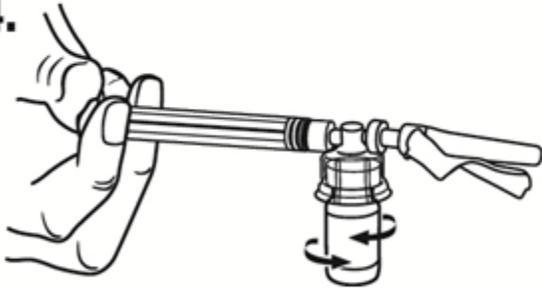
(b) Rattachez la seringue à l'adaptateur en vissant celle-ci dans le sens des aiguilles d'une montre dans l'ouverture de côté. Tournez doucement la seringue jusqu'à l'arrêt du mouvement afin d'assurer une connexion étanche.

3.

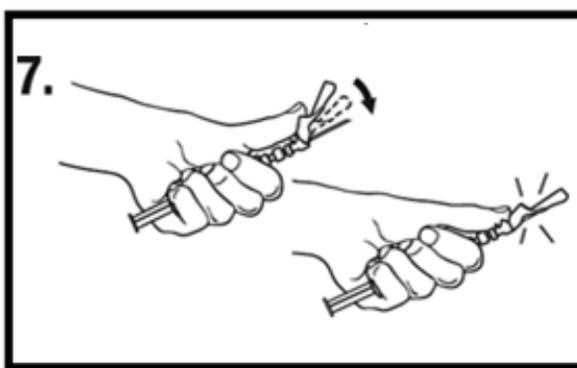
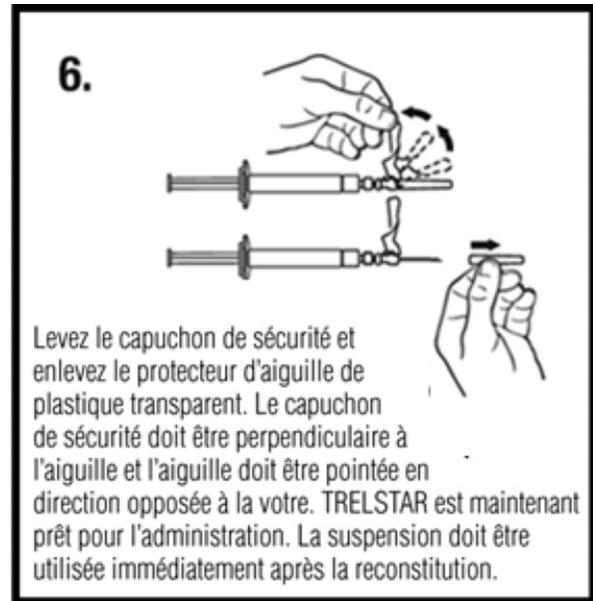
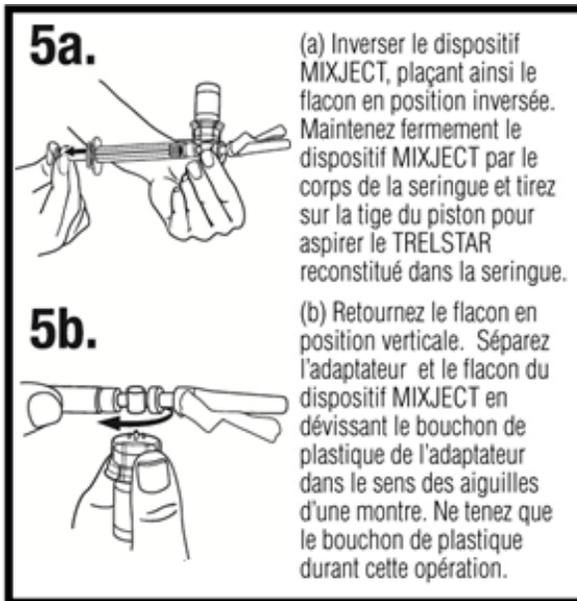


En tenant le flacon avec une main, placez votre pouce sur la tige du piston et pressez celle-ci jusqu'au bout du cylindre de la seringue afin de transférer le diluant contenu dans la seringue dans le flacon. Maintenez la tige du piston enfoncée.

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.



Élimination du dispositif MIXJECT

1. Après l'administration de l'injection, activez immédiatement le mécanisme de sécurité en appuyant votre pouce ou index sur le coussinet tactile texturé du capuchon de sécurité et en le faisant avancer par-dessus l'aiguille jusqu'à ce que vous l'entendiez ou le voyiez se verrouiller. Utilisez cette technique à une seule main afin de procéder à l'activation loin de vous et des autres. L'activation du mécanisme de sécurité ne devrait pas causer d'éclaboussure.
2. Après une seule utilisation, jetez immédiatement le dispositif MIXJECT dans un contenant pour déchets tranchants.

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

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 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

La triptoréline 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 testostérone. 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 testiculaire. La réduction des taux sériques de testostérone à des taux normalement observés après une castration chirurgicale se produit grosso modo dans les 2 à 4 semaines suivant le début du traitement. Ce phénomène donne lieu à une atrophie des organes sexuels secondaires qui est généralement réversible à l'arrêt du traitement médicamenteux.

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

Après l'injection par voie intramusculaire de la formule à libération prolongée sur 3 mois TRELSTAR à 11,25 mg (triptoréline pour suspension injectable) à des patients atteints d'un cancer de la prostate au stade avancé, les taux sériques de testostérone ont tout d'abord augmenté, pour atteindre le maximum aux alentours du jour 2, puis ont chuté à des niveaux bas après 4 semaines de traitement. La suppression de l'activité de la testostérone, semblable à celle

observée après la castration (< 50 ng/dL), s'est maintenue pendant les 3 mois qui ont suivi la première injection et lors de l'administration de doses répétées. L'injection intramusculaire de TRELSTAR à 11,25 mg tous les 3 mois permet d'assurer le maintien de l'exposition à la triptoréline sans accumulation cliniquement significative.

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

Pharmacocinétique

Absorption : La triptoréline n'est pas active lorsqu'elle est administrée par voie orale. Les paramètres pharmacocinétiques suivant l'administration intramusculaire d'injections uniques des formules à libération prolongée de triptoréline à 3,75 mg, à 11,25 mg et à 22,5 mg sont énumérés au Tableau 2. Les concentrations plasmatiques pour la formule à 3,75 mg ont chuté à 0,084 ng/mL à la 4^e semaine.

TABLEAU 2. PARAMÈTRES PHARMACOCINÉTIQUES DE LA TRIPTORÉLINE (moyenne ± ÉT ou médiane (valeurs extrêmes) pour le T _{max})			
Données pharmacocinétiques de la triptoréline			
Dose Nombre de sujets	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	ASC (h·ng/mL)
3,75 mg 20 sujets volontaires masculins en santé	28,43 ± 7,31	1,0 (1,0 – 3,0)	223,15 ± 46,96 ^a
11,25 mg 13 patients atteints d'un cancer de la prostate	38,5 ± 10,5	2,0 (2,0 – 4,0)	2268,0 ± 444,63 ^b
22,5 mg 15 patients atteints d'un cancer de la prostate	44,1 ± 20,2	3,0 (2,0 – 12,0)	2674,88 ± 1040,03 ^c

^a ASC (0-28 j), ^b ASC (0-85 j), ^cASC (0-169 j)

Distribution : Le volume de distribution de la triptoréline après administration intraveineuse de 0,5 mg de triptoréline était de 30 L environ chez des sujets volontaires de sexe masculin en santé. Étant donné qu'il n'existe aucune donnée permettant d'indiquer que la triptoréline se lie aux protéines plasmatiques à des concentrations cliniquement pertinentes, les interactions médicamenteuses mettant en jeu un déplacement du site de liaison sont donc peu probables (voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Métabolisme : Les métabolites de la triptoréline n'ont pas été déterminés chez l'humain. Toutefois, les données pharmacocinétiques chez l'humain semblent indiquer que les fragments

C-terminaux produits par dégradation subissent une dégradation complète dans les tissus ou subissent une dégradation supplémentaire rapide dans le plasma, ou alors sont éliminés par les reins.

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 qui présentent 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 et états pathologiques).

Populations particulières et états pathologiques :

Insuffisance rénale et hépatique : Après injection intraveineuse de 0,5 mg de peptide de triptoréline, les deux demi-vies de distribution n'étaient pas affectées par l'insuffisance rénale 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 3). 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 qui présentaient une insuffisance rénale, étant donné que le volume de distribution n'avait augmenté que légèrement.

Groupe	C_{max} (ng/mL)	ASC _{inf} (h·ng/mL)	Cl_D (mL/min)	$Cl_{\text{rénale}}$ (mL/min)	$T_{1/2}$ (h)	$Cl_{\text{créat.}}$ (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 et états pathologiques, *Insuffisance rénale et hépatique*) par rapport aux patients qui présentent une insuffisance rénale modérée. Cela est dû au fait que la clairance de la triptoréline est en partie corrélée à la clairance de la créatinine totale, qui diminue avec l'âge.

CONSERVATION ET STABILITÉ

Conserver les flacons de TRELSTAR 3,75 mg, de TRELSTAR 11,25 mg et de TRELSTAR 22,5 mg, fournis 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 les flacons de TRELSTAR 3,75 mg, de TRELSTAR 11,25 mg et de TRELSTAR 22,5 mg (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 (formule à libération prolongée sur 3 mois), 11,25 mg de triptoréline par flacon

TRELSTAR à 11,25 mg est présenté dans un flacon renfermant les ingrédients suivants : microgranules stériles lyophilisés de pamoate de triptoréline équivalant à 11,25 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 donne une suspension que l'on administre en une seule injection intramusculaire tous les 3 mois.

TRELSTAR (formule à libération prolongée sur 6 mois), 22,5 mg de triptoréline par flacon

TRELSTAR à 22,5 mg est présenté dans un flacon renfermant les ingrédients suivants : microgranules stériles lyophilisés de pamoate de triptoréline équivalant à 22,5 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 donne une suspension que l'on administre en une seule injection intramusculaire tous les 6 mois.

TRELSTAR est offert en deux formats :

TRELSTAR avec MIXJECT, un système d'administration de doses uniques (avec eau stérile pour injection) : La seringue pré-remplie qui accompagne le système renferme 2 mL d'eau stérile pour injection.

TRELSTAR en flacon (sans eau stérile pour injection).

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

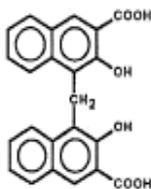
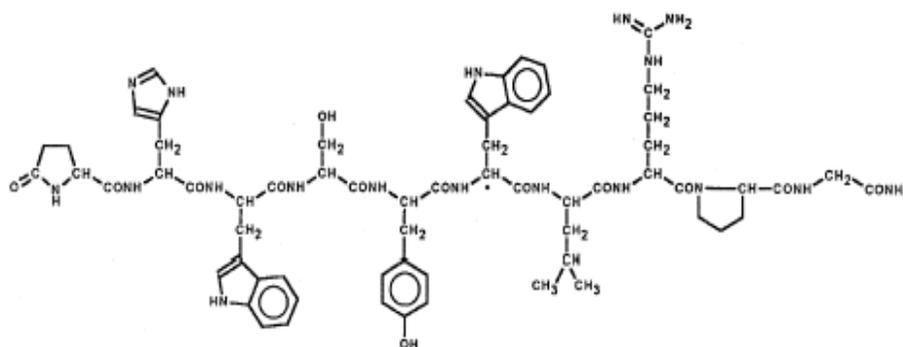
Dénomination commune : Pamoate de triptoréline

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

Formule développée : Formule supérieure (D-Trp6)-LHRH

Formule inférieure Acide pamoïque (acide embonique)

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



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

Études cliniques portant sur l'acétate de triptoréline

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

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

Les résultats efficaces de ces études ont révélé que l'administration intramusculaire de la triptoréline (3,75 mg) tous les mois réduisait les taux sériques de testostérone chez les patients atteints d'un cancer de la prostate à un stade avancé à des niveaux similaires à ceux observés après une orchidectomie chirurgicale : 73 % des patients dans le groupe de la triptoréline et 74 % des patients dans le groupe de l'orchidectomie avaient atteint des taux similaires à ceux observés après la castration ($\leq 1,735$ nmol/L) à 1 mois; 75 % des patients dans le groupe de la triptoréline et 80 % des patients dans le groupe de l'orchidectomie avaient atteint des taux de testostérone similaires à ceux obtenus après la castration ($\leq 1,735$ nmol/L) à 24 mois. L'efficacité de cette réduction du taux de testostérone a été confirmée par un soulagement des symptômes cliniques qui était comparable dans les groupes de la triptoréline et de l'orchidectomie.

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

TABLEAU 4. INCIDENCE (%) DES EFFETS INDÉSIRABLES SYSTÉMIQUES POSSIBLEMENT OU PROBABLEMENT LIÉS AU MÉDICAMENT SIGNALÉS PAR AU MOINS 1 % DES PATIENTS TRAITÉS PAR TRELSTAR^{MD} (ACÉTATE DE TRIPTORÉLINE À 3,75 MG) ET L'ORCHIDECTOMIE

	Acétate de triptoréline (3,75 mg) N = 156 n (%)	Orchidectomie N = 97 n (%)
Réactions au site d'injection		
Douleur au point d'injection	6 (3,8)	S/O
Organisme dans son ensemble		
Bouffées de chaleur*	70 (44,9)	42 (43,3)
Œdème	6 (3,8)	2 (2,1)
Asthénie	6 (3,8)	3 (3,1)
Dorsalgie	3 (1,9)	0 (0,0)
Fatigue	2 (1,3)	0 (0,0)
Douleur	2 (1,3)	2 (2,1)
Troubles cardiovasculaires		
Trouble cardiaque	5 (3,2)	1 (1,0)
Angine de poitrine	1 (0,6)	3 (3,1)
Bouffées vasomotrices	0 (0,0)	2 (2,1)
Hypertension	2 (1,3)	0 (0,0)
Hypotension	0 (0,0)	1 (1,0)
Palpitations	1 (0,6)	1 (1,0)
Appareil digestif		
Vomissements	4 (2,6)	4 (4,1)
Constipation	3 (1,9)	1 (1,0)
Diarrhée	3 (1,9)	1 (1,0)
Défécation anormale	0 (0,0)	1 (1,0)
Appareil endocrinien		
Atrophie des organes génitaux*	19 (12,2)	S/O
Gynécomastie	2 (1,3)	0 (0,0)
Troubles métaboliques et nutritionnels		
Gain pondéral	8 (5,1)	4 (4,1)
Perte pondérale	2 (1,3)	2 (2,1)
Cachexie	2 (1,3)	0 (0,0)
Néoplasmes		
Poussée tumorale	4 (2,6)	0 (0,0)
Système nerveux		
Vertiges	0 (0,0)	1 (1,0)
Troubles psychiatriques		
Impuissance*	78 (50,0)	40 (41,2)
Baisse de la libido*	70 (44,9)	38 (39,2)
Nervosité	4 (2,6)	1 (1,0)
Dépression*	3 (1,9)	2 (2,1)
Anorexie	2 (1,3)	1 (1,0)
Réaction agressive	0 (0,0)	1 (1,0)
Troubles de l'appareil respiratoire		
Dyspnée	6 (3,8)	0 (0,0)
Trouble respiratoire	1 (0,6)	1 (1,0)
Hémoptysie	0 (0,0)	1 (1,0)
Défenses immunitaires		
Infection	0 (0,0)	1 (1,0)
Troubles de la peau et des annexes cutanées		
Prurit	2 (1,3)	0 (0,0)
Éruptions cutanées	0 (0,0)	1 (1,0)
Sudation accrue	1 (0,6)	1 (1,0)
Troubles de l'appareil urinaire		
Fréquence mictionnelle	3 (1,9)	2 (1,3)
Incontinence urinaire	2 (1,3)	1 (1,0)
Trouble non précisé**		
Inconnu	3 (1,9)	0 (0,0)

S/O = sans objet; * Conséquence pharmacologique attendue de la suppression de la testostérone; ** Les données n'étaient pas suffisamment claires pour être codées chez trois patients

Études cliniques portant sur le pamoate de triptoréline

TRELSTAR à 3,75 mg (formule de pamoate de triptoréline à 3,75 mg sur 1 mois) et TRELSTAR à 11,25 mg (formule de pamoate de triptoréline à 11,25 mg sur 3 mois)

Une étude regroupant 348 patients a été menée afin de comparer TRELSTAR à 3,75 mg (173 patients) et TRELSTAR à 11,25 mg (175 patients) chez des sujets qui présentaient un cancer de la prostate à un stade avancé.

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

L'âge moyen des 346 patients dans la population qui participe à l'analyse d'innocuité était de 70,5 ans (valeurs extrêmes : de 45 à 96 ans). Cent soixante-cinq (165) de ces patients étaient de race blanche, 130 de race noire et 51 d'autres groupes ethniques. La taille moyenne des patients était de 172 cm (valeurs extrêmes : de 153 à 195 cm) et le poids moyen était de 72,9 kg (valeurs extrêmes : de 38 à 129 kg). Il n'y avait pas de différence cliniquement significative entre les deux groupes de traitement pour ce qui est de l'âge, de la race, de la taille ou du poids. L'âge moyen d'apparition du cancer de la prostate était de 69,8 ans (valeurs extrêmes : de 44 à 96 ans) et la durée moyenne de la maladie était de 6,9 mois (valeurs extrêmes : de 0 à 155 mois). Tous les patients, sauf un dans le groupe de la population qui participe à l'analyse d'innocuité, présentaient un cancer de la prostate démontré du point de vue histologique. Cent quatre-vingt trois (183) patients présentaient un cancer de la prostate au stade C et 162 au stade D.

Les résultats d'efficacité ont révélé que la formule de pamoate de triptoréline sur 3 mois était en mesure d'induire une castration chimique ($\leq 1,735$ nmol/L) chez 162 des 166 patients (97,6 %) 28 jours après la première injection intramusculaire. Dans le groupe recevant la formule sur 1 mois, 147 des 159 patients (92,5 %) ont obtenu une castration chimique ($\leq 1,735$ nmol/L) 28 jours après la première injection. On en a conclu que la formule sur 3 mois (TRELSTAR à 11,25 mg) est au moins aussi efficace que la formule sur 1 mois (TRELSTAR à 3,75 mg) pour atteindre la castration au jour 29.

TRELSTAR à 22,5 mg (formule de pamoate de triptoréline à 22,5 mg sur 6 mois)

La formule de libération prolongée sur 6 mois (TRELSTAR à 22,5 mg) a été évaluée dans un essai non comparatif réalisé en Afrique du Sud auprès de 120 hommes atteints d'un cancer de la prostate à un stade avancé. Les patients ont reçu la formule sur 6 mois (N = 120) tous les 168 jours pour un total de 2 doses au maximum (période maximale de traitement de 337 jours). Les principaux critères d'évaluation étaient à la fois l'atteinte de la castration au jour 29 et le maintien de la castration du jour 57 au jour 337. La population à l'étude était composée à 64 %

de patients de race blanche, à 23 % de patients de race noire et à 13 % de patients d'autres groupes ethniques. Les hommes étaient âgés de 51 à 93 ans (moyenne : 71 ans).

Les résultats d'efficacité ont révélé que les taux sériques de testostérone avaient atteint le seuil de castration ($\leq 1,735$ nmol/L) au jour 29 chez 117 des 120 patients (97,5 %) traités avec la formule sur 6 mois. La testostéronémie a été maintenue au seuil de castration entre le jour 57 et le jour 337 chez 93 % des patients traités par la formule sur 6 mois.

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 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 nues mâles porteuses de xénotransplantes 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 sur le 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 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 le 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.

RÉFÉRENCES

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. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.

11. Levine GN, D'Amico AV, Berger P, Clark PE, Eckel RH, Keating NL, Milani RV, Sagalowsky AI, Smith MR, Zakai N; American Heart Association Council on Clinical Cardiology and Council on Epidemiology and Prevention, the American Cancer Society, and the American Urological Association. Androgen-deprivation therapy in prostate cancer and cardiovascular risk: a science advisory from the American Heart Association, American Cancer Society, and American Urological Association: endorsed by the American Society for Radiation Oncology. *Circulation* 121(6):833-40, 2010.
12. 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.
13. 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.
14. Papadopoulos I, Merkel KH, Cramer B, Weissach L. Hodenhistologie nach 6monatiger therapie mit der depotform des LHRH-analogons Decapeptyl®. *Verh Deutsch Geselle Urologie* 38:274-277, 1987.
15. 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
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. Schally AV, Redding TW, Comaru-Schally AM. Inhibition of prostate tumors by agonistic and antagonistic analogs of LH-RH. *Prostate* 4:545-552, 1983.

21. 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.
22. The Veterans Administration Cooperative Urological Research Group. Carcinoma of the Prostate: Treatment Comparisons. *J Urol* 98:516-522, 1967.
23. 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.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX

CONSOUMATEURS

Pr TRELSTAR^{MD} 3,75 mg

Pr TRELSTAR^{MD} 11,25 mg

Pr TRELSTAR^{MD} 22,5 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 à 3,75 mg (formule à libération prolongée sur 1 mois), de TRELSTAR à 11,25 mg (formule à libération prolongée sur 3 mois), et de TRELSTAR à 22,5 mg (formule à libération prolongée sur 6 mois) 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.

Veillez lire ces informations avant de commencer à utiliser TRELSTAR (pamoate de triptoréline), et à chaque nouvelle prescription au cas où de nouveaux renseignements auraient été ajoutés.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Pourquoi utiliser ce médicament ?

Votre médecin vous a prescrit TRELSTAR dans le cadre du traitement de votre cancer de la prostate hormono-dépendant à un stade avancé.

Comment agit-il?

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

TRELSTAR agit en réduisant le taux d'hormones sexuelles, telles que la testostérone, dans votre organisme. Une diminution de la testostérone peut aider à atténuer les douleurs osseuses, les problèmes urinaires et les autres symptômes du cancer de la prostate.

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 avez l'intention de le devenir, vous allaitez. TRELSTAR ne devrait pas être utilisé chez les femmes en général. TRELSTAR peut nuire aux enfants à naître.

Quel est l'ingrédient actif?

Le pamoate de triptoréline.

Quels sont les ingrédients non médicinaux importants?

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 formule à libération prolongée sur 1 mois de TRELSTAR à 3,75 mg (triptoréline pour suspension injectable) renferme 3,75 mg de triptoréline (sous forme de pamoate).

La formule à libération prolongée sur 3 mois de TRELSTAR à 11,25 mg (triptoréline pour suspension injectable) renferme 11,25 mg de triptoréline (sous forme de pamoate).

La formule à libération prolongée sur 6 mois de TRELSTAR à 22,5 mg (triptoréline pour suspension injectable) renferme 22,5 mg de triptoréline (sous forme de pamoate).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

TRELSTAR doit être prescrit par un médecin ayant de l'expérience avec ce type de médicaments.

TRELSTAR peut causer

- une aggravation des symptômes du cancer de la prostate en début de traitement;
- un amincissement des os (ostéoporose).

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 de l'injection.
- Vous avez des antécédents familiaux importants d'ostéoporose, une faible densité osseuse (DO), ou prenez des médicaments qui causent un amincissement des os, ou consommez de l'alcool ou du tabac. TRELSTAR peut augmenter votre risque d'ostéoporose et de fractures osseuses.
- Vous souffrez ou avez souffert d'une maladie du foie ou des reins.
- Vous avez des antécédents de coronaropathies ou de troubles cardiaques, ou une affection cardiaque génétique appelée « syndrome du QT long ».
- Votre taux de sucre sanguin est élevé (diabète), étant donné que TRELSTAR peut avoir un effet sur votre taux de sucre dans le sang. Il se peut que vous deviez mesurer votre taux de sucre dans le sang plus souvent pendant votre traitement par TRELSTAR.
- Votre nombre de globules rouges est faible, étant donné que TRELSTAR peut diminuer le nombre de

globules rouges (anémie).

TRELSTAR n'a pas fait l'objet d'études chez les enfants de moins de 18 ans.

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

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Avant d'entamer un traitement par TRELSTAR, consultez votre médecin ou pharmacien si vous prenez des médicaments pour traiter une fréquence cardiaque anormale, une psychose, des nausées découlant d'une chimiothérapie, l'asthme, ou si vous prenez des antibiotiques, ou des antifongiques, ou tout autre médicament, y compris des médicaments en vente libre (pour le rhume, les nausées, etc.). Pendant votre traitement par TRELSTAR, ne prenez aucun nouveau médicament avant d'en aviser votre médecin ou pharmacien.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

TRELSTAR est administré dans votre muscle (injection intramusculaire) par un professionnel de la santé sous la supervision de votre médecin.

Dose habituelle

TRELSTAR à 3,75 mg : un jour spécifique de la semaine, généralement une fois tous les 28 jours.

TRELSTAR à 11,25 mg : un jour spécifique de la semaine, généralement une fois tous les 84 jours.

TRELSTAR à 22,5 mg : un jour spécifique de la semaine, généralement une fois tous les 168 jours.

Dose oubliée

Si vous oubliez de vous faire administrer TRELSTAR, appelez votre médecin dans les plus brefs délais.

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 c'est le cas de tout autre médicament, TRELSTAR peut entraîner des effets indésirables ou secondaires.

TRELSTAR peut causer une augmentation des taux sanguins de testostérone pendant les premières semaines après l'administration du traitement. Les symptômes liés à votre cancer de la prostate pourraient par conséquent s'aggraver

temporairement. Cette hausse des taux sanguins de testostérone et les symptômes qui l'accompagnent devraient s'estomper avec le temps après la première injection de TRELSTAR. **Consultez votre médecin immédiatement si vous éprouvez une douleur intense ou qui s'aggrave, un engourdissement ou une faiblesse au niveau des membres, ou une difficulté persistante à uriner.**

Les effets secondaires prévisibles liés à la baisse des taux de testostérone dans votre corps peuvent comprendre : des bouffées de chaleur, une baisse de la libido et l'incapacité à obtenir et à maintenir une érection (impuissance). Si ces effets secondaires continuent de vous incommoder, consultez votre médecin.

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 certains patients. 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	
Très fréquent	Bouffées de chaleur	✓	
Fréquent	Douleur (osseuse, jambe, mammaire, dos, articulaire, musculaire)		✓
	Douleur, durcissement ou ecchymose (bleu) au point d'injection		✓
	Douleur oculaire, infection oculaire		✓
	Maux de tête		✓
	Pression artérielle élevée		✓
	Miction difficile/douloureuse		✓
	Nausées		✓
	Fatigue		✓
	Étourdissements		✓
	Enflure des membres		✓
	Constipation		✓
	Diarrhée		✓
	Dépression		✓
	Perte d'appétit		✓
	Difficulté à respirer		✓
	Palpitations cardiaques/rythme cardiaque anormal		✓
	Infection de la vessie		

	et/ou des reins		✓	
	Difficulté à s'endormir		✓	
	Indigestion		✓	
	Crampes aux jambes		✓	
	Hypertrophie mammaire		✓	
	Toux		✓	
	Anomalie de la fonction hépatique		✓	
	Hyperglycémie/diabète		✓	
	Inflammation de la gorge		✓	
	Démangeaisons de la peau		✓	
	Incapacité à uriner		✓	
	Diminution de volume des organes génitaux		✓	
Peu fréquent	Réaction au point d'injection		✓	
	Malaise/souffrant		✓	
	Faiblesse musculaire		✓	
	Infection du nez		✓	
	Changements cutanés anormaux		✓	
	Sang dans les urines		✓	
	Gêne ou douleur abdominale		✓	
	Gain de poids		✓	
	Raideur musculaire		✓	
	Douleur associée au cancer		✓	
	Évanouissement		✓	
	Inflammation des testicules		✓	
	Difficulté à s'endormir		✓	
	Picotement ou engourdissement		✓	
	Éruption cutanée		✓	

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 les flacons de TRELSTAR 3,75 mg, TRELSTAR 11,25 mg, et TRELSTAR 22,5 mg fournis 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 les flacons TRELSTAR 3,75 mg, TRELSTAR 11,25 mg et TRELSTAR 22,5 mg (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.

SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

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.

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

Date de révision: le 27 juillet 2016