

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

**Pr**SUPREFACT®  
Acétate de buséreléline

Solution injectable dosée à 1 mg/mL  
Solution nasale dosée à 1 mg/mL

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

sanofi-aventis Canada Inc.  
2905, place Louis-R.-Renaud  
Laval (Québec) H7V 0A3

Date de révision :  
10 août 2015

N° de contrôle de la présentation : 184237

Version s-a 6.0 datée du 10 août 2015

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE .....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	5
EFFETS INDÉSIRABLES .....	11
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	19
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....	20
SURDOSAGE.....	22
MODE D' ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	22
STABILITÉ ET CONSERVATION.....	24
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	25
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>26</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	26
ESSAIS CLINIQUES .....	27
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	35
TOXICOLOGIE .....	42
RÉFÉRENCES .....	48
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR .....</b>	<b>51</b>
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....</b>	<b>56</b>

Pr **SUPREFACT**<sup>®</sup>

Acétate de buséreléline

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

**RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT**

<b>Voie d'administration</b>	<b>Forme posologique et teneur</b>	<b>Ingrédients non médicinaux cliniquement importants</b>
Sous-cutanée	Solution dosée à 1 mg/mL	<i>Chaque ml de la solution aqueuse stérile pour injection contient 10 mg d'alcool benzylique comme agent de conservation. Voir la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT pour connaître la liste complète des ingrédients.</i>
Nasale	Solution dosée à 1 mg/mL	<i>Voir la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT pour connaître la liste complète des ingrédients.</i>

**INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE**

SUPREFACT<sup>®</sup> (acétate de buséreléline) est indiqué pour :

Injection sous-cutanée :

- le traitement palliatif (initial et d'entretien) du cancer hormonodépendant de la prostate à un stade avancé (stade D).

Administration par voie nasale :

- le traitement palliatif (d'entretien) du cancer hormonodépendant de la prostate à un stade avancé (stade D).
- le traitement de l'endométriose chez les patientes qui ne nécessitent pas d'intervention chirurgicale comme traitement de premier recours. La durée du traitement est généralement de 6 mois et ne doit pas dépasser 9 mois.

La solution injectable SUPREFACT doit être administrée sous la surveillance d'un professionnel de la santé.

**Personnes âgées :** Aucune donnée n'est disponible.

**Pédiatrie (< 18 ans) :** Les essais cliniques réalisés sur SUPREFACT pour le traitement de l'endométriose ont porté exclusivement sur l'administration du produit aux femmes de 18 ans et plus.

## **CONTRE-INDICATIONS**

- SUPREFACT est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients qui entrent dans la composition de ce produit ou de son contenant. On a rapporté des cas isolés d'anaphylaxie. Voir la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT pour connaître la liste complète des ingrédients.
- SUPREFACT est contre-indiqué chez les patients atteints d'un cancer de la prostate de type non hormonodépendant et chez ceux qui ont subi une orchidectomie.
- SUPREFACT est contre-indiqué chez les femmes enceintes. À l'instar des autres agonistes de la LH-RH, on ignore si l'administration de SUPREFACT cause des anomalies fœtales chez les humains. Les femmes en mesure d'avoir des enfants doivent faire l'objet d'un examen médical attentif avant d'entreprendre le traitement afin d'exclure la possibilité d'une grossesse (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières – Femmes enceintes).
- L'emploi de SUPREFACT chez les femmes qui allaitent est contre-indiqué.
- On ne doit pas administrer SUPREFACT aux femmes qui présentent des saignements vaginaux anormaux dont la cause n'a pas été diagnostiquée.

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Mises en garde et précautions importantes

SUPREFACT doit être prescrit par un médecin qualifié, expérimenté à l'emploi de l'hormonothérapie dans l'endométriose et le cancer de la prostate.

La solution injectable SUPREFACT doit être administrée sous la supervision d'un professionnel de la santé (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Les effets indésirables suivants sont significatifs du point de vue clinique :

- augmentation passagère du taux de testostérone chez les hommes atteints d'un cancer de la prostate (voir la section Généralités, ci-dessous, ainsi que la section EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques); et
- ostéoporose (voir la section Appareil locomoteur, ci-dessous).

### Généralités

Certains effets indésirables (p. ex., les étourdissements) peuvent altérer les capacités de concentration et de réaction du patient et, par conséquent, augmenter le risque lié aux activités exigeant une attention soutenue, comme la conduite d'un véhicule ou l'opération de machinerie.

L'emploi de SUPREFACT entraîne, dans la phase initiale du traitement, une augmentation temporaire des concentrations sériques de testostérone chez l'homme, d'œstradiol chez la femme ainsi que des autres hormones sexuelles.

L'administration d'agonistes de la LH-RH est parfois associée, en début de traitement, à une exacerbation passagère (durant généralement moins de 10 jours) des signes et des symptômes du cancer métastatique de la prostate ou de l'endométriose s'accompagnant parfois d'une élévation temporaire des taux sériques de testostérone ou d'œstradiol.

### CANCER DE LA PROSTATE

L'emploi de SUPREFACT, comme celui des autres agonistes de la LH-RH, produit une augmentation passagère des concentrations sériques de testostérone durant les premières semaines de traitement. Certains patients risquent de connaître une aggravation de leurs symptômes ou de voir apparaître de nouveaux symptômes, tels que douleurs osseuses, neuropathie, hématurie, ou obstruction urétrale ou vésicale. Des cas de compression médullaire, pouvant conduire à une paralysie avec ou sans complications, ont été signalés lors du traitement par des agonistes de la LH-RH. En cas de compression de la moelle épinière ou d'insuffisance rénale imputable à une obstruction urétérale, il convient d'entreprendre un traitement standard.

Le traitement par la busérelïne doit être administré sous étroite surveillance chez les patients présentant des métastases vertébrales ou une obstruction des voies urinaires.

L'administration d'un antiandrogène en guise de traitement d'appoint, amorcée avant le début du traitement par SUPREFACT, est fortement recommandée.

L'administration du traitement d'appoint doit être poursuivie en parallèle avec le traitement par SUPREFACT pendant 4 à 5 semaines. Après cette période, le taux de testostérone étant habituellement revenu au niveau des valeurs obtenues par castration, on peut poursuivre le traitement par SUPREFACT en monothérapie.

Un traitement comportant l'administration d'antiandrogènes et de SUPREFACT en concomitance doit être instauré afin de contrer les poussées des taux de testostérone.

La plupart des essais cliniques démontrant l'efficacité de SUPREFACT ont été effectués sans traitement antiandrogène concomitant pendant les premières semaines du schéma thérapeutique.

### ENDOMÉTRIOSE

On doit interrompre l'usage de contraceptifs oraux avant d'entreprendre le traitement par l'analogue de la LH-RH; des méthodes contraceptives non hormonales (p. ex., le port du condom) doivent être utilisées au cours du traitement (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Femmes enceintes).

La détérioration de l'état clinique de la patiente peut parfois nécessiter l'arrêt du traitement ou une intervention chirurgicale.

### Système cardiovasculaire

Une crise hypertensive peut se produire chez les patients hypertendus sous traitement. On recommande donc de surveiller régulièrement la tension artérielle de ces patients.

### CANCER DE LA PROSTATE

Il peut y avoir une relation entre le traitement antiandrogénique et le risque cardiovasculaire chez les hommes atteints d'un cancer de la prostate, si l'on se fie aux effets indésirables démontrés d'une carence androgénique sur les facteurs de risque cardiovasculaire classiques, y compris les lipoprotéines sériques, la sensibilité à l'insuline et l'obésité (voir la section RÉFÉRENCES).

Le médecin doit déterminer si les bienfaits du traitement antiandrogénique pèsent davantage que le risque cardiovasculaire potentiel.

Le traitement antiandrogénique peut potentiellement prolonger l'intervalle QT/QTc à l'ECG. Le médecin doit également soupeser les bienfaits du traitement antiandrogénique par rapport au risque potentiel chez les patients qui présentent des anomalies électrolytiques ou une insuffisance cardiaque congestive, et chez ceux qui prennent des antiarythmiques de classe IA (p. ex., quinidine, procaïnamide), de classe III (p. ex., amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide) ou de classe IC (p. ex., flécaïnide, propafénone) (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Cancer de la prostate).

SUPREFACT ne doit pas être administré à des patients qui présentent un syndrome congénital du QT long, et son administration doit être interrompue chez les patients qui présentent un allongement de l'intervalle QT pendant le traitement.

On doit envisager d'évaluer le risque cardiovasculaire et de le prendre en charge en fonction de la pratique clinique et des lignes directrices locales.

### **Système endocrinien/métabolisme**

Le traitement ayant entraîné une perte de la maîtrise glycémique (réduction de la tolérance au glucose) chez certains patients diabétiques, il est recommandé de surveiller périodiquement la glycémie des personnes souffrant de diabète.

### **CANCER DE LA PROSTATE**

Bien que l'hypogonadisme soit une conséquence pharmacologique du traitement prolongé par les agonistes de la LH-RH, sa réversibilité n'a pas été établie chez les patients atteints d'un cancer de la prostate.

#### **Réduction de la tolérance au glucose**

Une réduction de la tolérance au glucose et une augmentation du risque diabétique ont été observées chez des hommes ayant reçu un traitement antiandrogénique par l'intermédiaire d'une orchidectomie ou d'un agoniste de la LH-RH. Par conséquent, il peut être nécessaire de surveiller la glycémie plus souvent chez les hommes atteints de diabète et d'autres patients à risque qui suivent un traitement antiandrogénique.

### **Système sanguin**

#### **CANCER DE LA PROSTATE**

L'anémie est une conséquence de la suppression de la testostérone. On doit songer à une évaluation du risque d'anémie et à sa prise en charge en fonction de la pratique clinique et des lignes directrices locales.

### **Fonction hépatique/biliaire/pancréatique**

Aucune étude n'a été réalisée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

## **Système immunitaire**

Les réactions d'hypersensibilité peuvent se manifester par une rougeur de la peau, des démangeaisons et des éruptions cutanées (notamment de l'urticaire). On a également signalé des cas d'asthme allergique s'accompagnant de dyspnée, et quelques rares cas de réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes, chez des patients recevant SUPREFACT qui ont dû être traités sans délai.

## **Appareil locomoteur**

On doit s'attendre à une réduction de la densité minérale osseuse (DMO) lors de l'administration prolongée des agonistes de la LH-RH. La perte de DMO est susceptible d'entraîner de l'ostéoporose et une élévation du risque fracturaire, et on a constaté que ce risque augmentait en fonction de la durée du traitement. Par conséquent, on doit envisager d'évaluer le risque d'ostéoporose et d'assurer une prise en charge appropriée de cette maladie conformément à la pratique clinique et aux lignes directrices chez les patients soumis à ce type de traitement.

## **ENDOMÉTRIOSE**

Altération de la densité osseuse :

Puisque la ménopause peut s'accompagner en temps normal d'une perte de masse osseuse, on peut aussi s'attendre à l'apparition de ce phénomène pendant le traitement par SUPREFACT, qui crée un état hypo-œstrogénique.

L'emploi de SUPREFACT, comme celui de tous les autres analogues de la LH-RH, peut constituer un risque supplémentaire chez les patientes déjà fortement prédisposées à une diminution de la densité minérale osseuse en raison d'une consommation chronique d'alcool ou de tabac, d'antécédents familiaux présumés ou avérés d'ostéoporose ou de l'emploi prolongé de médicaments qui peuvent diminuer la masse osseuse, tels que les corticostéroïdes ou les anticonvulsivants. Avant d'amorcer un traitement par SUPREFACT chez ces patientes, on doit donc en soupeser soigneusement les risques et les avantages.

L'emploi de SUPREFACT peut entraîner une perte supplémentaire de masse osseuse s'il se poursuit pendant une durée excédant la période recommandée de 6 mois, ou en présence d'autres facteurs de risque connus pouvant causer une diminution de la densité minérale osseuse.

## **Facultés mentales**

On doit suivre avec attention les patients qui ont des antécédents de dépression ou d'humeur dépressive et traiter comme il se doit toute variation thymique pathologique qui se manifesterait.

## **Fonction rénale**

Aucune étude n'a été réalisée chez les patients atteints d'insuffisance rénale.



## **Populations particulières**

### **Femmes enceintes :**

SUPREFACT est contre-indiqué chez les femmes qui sont enceintes. De plus, SUPREFACT pour injection sous-cutanée contient de l'alcool benzylique, une substance qui peut traverser le placenta. L'alcool benzylique a été associé à un « syndrome haletant » qui peut être mortel chez les nourrissons prématurés de faible poids à la naissance (voir la section Pédiatrie ci-dessous).

Une méthode contraceptive non hormonale (p. ex., le port du condom) doit être utilisée au cours du traitement.

On suggère d'amorcer le traitement le premier ou le deuxième jour des règles afin d'exclure la possibilité d'une grossesse. En cas de doute, il est recommandé de faire subir un test de grossesse à la patiente (voir la section CONTRE-INDICATIONS).

On doit aviser les patientes que le fait d'oublier une dose ou de la prendre en retard peut déclencher une ovulation et qu'il y a alors possibilité de conception.

Si une patiente devient enceinte au cours du traitement, elle doit cesser de prendre SUPREFACT et en aviser son médecin.

### **Femmes qui allaitent :**

SUPREFACT passe dans le lait maternel en faibles quantités. Bien qu'aucun effet négatif n'ait été observé chez le nourrisson, l'allaitement est contre-indiqué pendant qu'elles prennent SUPREFACT afin d'empêcher leur enfant d'absorber de petites quantités d'acétate de buséréline avec le lait maternel. De plus, SUPREFACT pour injection sous-cutanée contient de l'alcool benzylique, une substance qui peut traverser le placenta. L'alcool benzylique a été associé à un « syndrome haletant » qui peut être mortel chez les nourrissons prématurés de faible poids à la naissance (voir la section Pédiatrie ci-dessous).

### **Pédiatrie (< 18 ans) :**

SUPREFACT pour injection sous-cutanée contient de l'alcool benzylique, une substance qui a été associée à un « syndrome haletant » qui peut être mortel chez les nourrissons prématurés de faible poids à la naissance. Le syndrome est caractérisé par une détérioration neurologique, une acidose métabolique, une apparition frappante de la respiration haletante, des anomalies hématologiques, des lésions cutanées, une insuffisance hépatique ou rénale, une bradycardie, une hypotension et un collapsus cardiovasculaire. Par conséquent SUPREFACT pour injection sous-cutanée ne doit pas être utilisé chez les nourrissons nés avant terme ou à terme.

Les essais cliniques réalisés sur SUPREFACT pour le traitement de l'endométriose ont porté exclusivement sur l'administration du produit aux femmes de 18 ans et plus.

### **Personnes âgées :**

Aucune donnée n'est disponible.

## **Surveillance et épreuves de laboratoire**

Le traitement par les agonistes de la LH-RH modifie certains paramètres hormonaux ainsi que d'autres paramètres sériques et urinaires pendant la première semaine de traitement : l'augmentation des taux de testostérone et de dihydrotestostérone, de même que des taux de phosphatases acides et d'œstradiol est prévisible. Cependant, l'administration prolongée du médicament ramènera ces valeurs augmentées en dessous des valeurs initiales.

On recommande de surveiller régulièrement la tension artérielle chez les patients hypertendus (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système cardiovasculaire).

Des évaluations de l'équilibre glycémique incluant la mesure de la glycémie doivent être effectuées régulièrement chez les patients atteints de diabète (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien/métabolisme).

## **CANCER DE LA PROSTATE**

Il est recommandé de procéder régulièrement à l'évaluation des patients et de mener les épreuves de laboratoire appropriées.

On peut évaluer la réponse au traitement en mesurant les taux sériques de testostérone, de phosphatase acide prostatique (PAP) ou de phosphatase acide et d'antigène prostatique spécifique (APS). Si le cancer répond au traitement par SUPREFACT, les marqueurs tumoraux du cancer de la prostate (PAP et APS), s'ils étaient élevés avant le début du traitement, diminuent habituellement à la fin du premier mois de traitement.

L'état des lésions osseuses peut être surveillé au moyen d'une tomодensitométrie osseuse, et les lésions de la prostate peuvent être suivies par échographie et/ou tomодensitométrie en plus du toucher rectal.

On peut procéder à l'évaluation de l'uropathie obstructive par échographie, pyélographie intraveineuse ou tomодensitométrie, en plus de l'examen clinique.

Une évaluation de la glycémie peut être réalisée au départ et périodiquement par la suite chez les patients à risque.

L'allongement de l'intervalle QT doit être évalué chez les patients à risque au moyen d'une ECG initiale et fréquemment pendant le traitement chez les patients prenant des médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc ou qui peuvent provoquer des torsades de pointes (voir PRÉCAUTIONS, Système cardiovasculaire et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Cancer de la prostate). Comme les anomalies électrolytiques peuvent allonger l'intervalle QT, la détermination des taux sériques initiaux de potassium, de calcium et de magnésium doit être envisagée.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu des effets indésirables du médicament**

Les effets indésirables observés chez les patients traités par SUPREFACT sont principalement et directement liés à l'action pharmacologique prévue du médicament, c'est-à-dire à la suppression de la production de certaines hormones hypophysaires (gonadotrophines) et sexuelles (testostérone ou œstradiol), et donc aux signes et symptômes cliniques de l'hypogonadisme.

Les effets indésirables les plus fréquemment signalés par les patients atteints d'un cancer de la prostate traités par SUPREFACT sont les bouffées de chaleur, une perte de la libido, l'impuissance, l'irritation nasale (voie nasale) et les céphalées (voie nasale).

Par ailleurs, les effets indésirables les plus fréquemment signalés par les patientes atteintes d'endométriose traitées par SUPREFACT sont les bouffées de chaleur, la sécheresse vaginale, la ménorragie, les céphalées et une perte de la libido.

### **Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques**

#### **CANCER DE LA PROSTATE**

Dans la phase initiale du traitement, une augmentation passagère du taux de testostérone sérique se produit généralement. Cette augmentation est parfois associée à une détérioration temporaire de l'état clinique du malade et à certains effets indésirables tels que l'apparition d'une douleur osseuse ou son aggravation chez les patients présentant des métastases osseuses, des signes de déficit neurologique imputables à la compression médullaire, une miction difficile, une hydronéphrose et une lymphostase ou une thrombose accompagnée d'une embolie pulmonaire. Cette élévation momentanée du taux sérique des androgènes sera ensuite suivie d'une baisse progressive jusqu'à un taux correspondant à celui d'une castration (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités). Dans les essais portant sur l'efficacité de SUPREFACT, on a rapporté des poussées graves chez environ 1 % des patients.

Il est généralement possible d'éviter de telles réactions en administrant en concomitance un antiandrogène durant la phase initiale du traitement par SUPREFACT. Malgré cette mesure, certains patients risquent de connaître une aggravation légère et passagère de la douleur tumorale et une détérioration de leur bien-être général.

Dans le cadre d'un essai multicentrique de grande envergure réalisé en Amérique du Nord sur SUPREFACT, on a observé les effets indésirables suivants :

Effets indésirables, par catégorie, ayant un lien probable ou possible avec l'administration de SUPREFACT, survenus chez au moins 1 % des patients atteints d'un cancer de la prostate		
Effets indésirables	SUPREFACT	
	Sous-cutanée (%)	Nasale (%)
<b>Troubles digestifs</b>		
Perturbations digestives	3,0	-
Sécheresse buccale	-	1,8
<b>Troubles généraux et réactions au point d'injection</b>		
Réactions passagères au point d'injection (1)	11,9	5,4
Douleur	4,6	-
Irritation	3,3	3,6
Enflure	3,3	-
Urticaire	2,0	1,8
Autres	4,6	-
Poussées cliniques	1,3	-
<b>Troubles du système nerveux</b>		
Céphalées (2)	-	28,5
<b>Troubles psychiatriques</b>		
Baisse de libido (3)	84,8	75,0
<b>Appareil reproducteur et troubles mammaires</b>		
Impuissance (3)	79,4	75,0
Gynécomastie	2,6	-
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>		
Irritation nasale (2)	-	12,5
Sécheresse nasale	-	1,8
<b>Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés</b>		
Prurit	1,3	-
Diaphorèse	-	1,8
<b>Troubles vasculaires</b>		
Bouffées de chaleur	71,6	66,1

(1) Aucune des réactions passagères au point d'injection n'était grave ou n'a nécessité l'interruption du traitement.

(2) Ces cas n'ont pas tous été considérés (par les investigateurs) comme étant liés au médicament.

(3) Plus de 50 % des patients recrutés ont signalé une baisse de libido.

## ENDOMÉTRIOSE

Au cours des 2 premières semaines de traitement par SUPREFACT administré par voie nasale, on peut observer une augmentation des taux d'œstradiol, lesquels diminuent ensuite pour revenir à la normale ou sous la normale. Cette augmentation temporaire des taux d'œstradiol peut entraîner une exacerbation passagère des signes et des symptômes de la maladie (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Dans le cadre de 2 essais multicentriques ouverts avec randomisation, on a comparé l'emploi de SUPREFACT à celui du danazol pour le traitement de l'endométriose d'intensité légère à grave. Les effets indésirables qui, selon le médecin traitant, avaient un lien probable ou possible avec le traitement, et qui sont survenus chez 5 % ou plus des patientes, sont présentés au tableau suivant :

Effets indésirables ayant un lien probable ou possible avec SUPREFACT, survenus chez $\geq 5\%$ des patientes lors de 2 essais cliniques portant sur le traitement de l'endométriose d'intensité légère à grave		
	SUPREFACT (n = 168)	danazol (n = 109)
<b>Effets indésirables</b>	n (%)	n (%)
Bouffées de chaleur*	121 (72,0)	42 (38,5)
Sécheresse vaginale*	48 (28,6)	8 (7,3)
Ménorragie	40 (23,8)	24 (22,0)
Céphalées*	34 (20,2)	18 (16,5)
Baisse de libido*	20 (11,9)	8 (7,3)
Étourdissements	15 (8,9)	6 (5,5)
Réaction au point d'application	13 (7,7)	0 (0,0)
Dépression*	13 (7,7)	6 (5,5)
Instabilité émotionnelle*	12 (7,1)	15 (13,8)
Asthénie	12 (7,1)	24 (22,0)
Nausées	11 (6,5)	9 (8,3)
Acné**	9 (5,4)	35 (32,1)

\* Effets physiologiques attribuables à la diminution des taux d'œstrogènes

\*\* Effets de type androgénique

En outre, dans le cadre de ces mêmes essais, d'autres effets indésirables ayant un lien probable ou possible avec l'administration de SUPREFACT, survenus chez de 1 à 5 % des patientes, sont présentés dans le tableau ci-après.

Effets indésirables, par catégorie, ayant un lien probable ou possible avec l'administration de SUPREFACT, survenus chez de 1 à 5 % des patientes atteintes d'endométriose

<b>Système organique</b> Effets indésirables (terme privilégié)	<b>SUPREFACT</b> <b>(n = 168)</b>
	<b>n (%)</b>
<b>Troubles cardiaques</b>	
Palpitations	2 (1,2)
<b>Troubles digestifs</b>	
Constipation	2 (1,2)
Plénitude gastro-intestinale	5 (3,0)
<b>Infections et infestations</b>	
Rhinite	3 (1,8)
Infection des voies respiratoires supérieures	2 (1,2)
Vaginite	3 (1,8)
<b>Explorations</b>	
Gain de poids	5 (3,0)
Perte de poids	4 (2,4)
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	
Œdème	5 (3,0)
<b>Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs</b>	
Arthralgie	8 (4,8)
Myalgie	3 (1,8)
Raideur de la nuque	2 (1,2)
Douleur dans les extrémités	3 (1,8)
<b>Troubles du système nerveux</b>	
Migraine	5 (3,0)
Paresthésie	4 (2,4)
Altération du goût	3 (1,8)
<b>Troubles psychiatriques</b>	
Anxiété	2 (1,2)
Hostilité	2 (1,2)
Insomnie	8 (4,8)
Nervosité	4 (2,4)
<b>Appareil reproducteur et troubles mammaires</b>	
Douleurs mammaires	5 (3,0)
Dyspareunie	3 (1,8)
Troubles menstruels	2 (1,2)
<b>Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés</b>	
Sécheresse de la peau	3 (1,8)
Hirsutisme	2 (1,2)

Effets indésirables, par catégorie, ayant un lien probable ou possible avec l'administration de SUPREFACT, survenus chez de 1 à 5 % des patientes atteintes d'endométriose	
Système organique Effets indésirables (terme privilégié)	SUPREFACT (n = 168)
	n (%)
Purpura	2 (1,2)
Affections cutanées	3 (1,8)

D'autres essais cliniques réalisés auprès de 968 patientes souffrant d'endométriose et recevant un traitement par SUPREFACT ont révélé des effets indésirables ne figurant pas dans la liste précédente, mais étant survenus chez 1 % ou plus des patientes (le lien de causalité avec SUPREFACT n'a pas été évalué dans tous les cas). Ces effets sont présentés dans le tableau ci-après.

Effets indésirables, par catégorie, survenus chez au moins 1 % des patientes atteintes d'endométriose (le lien de causalité avec SUPREFACT n'a pas été évalué dans tous les cas)		
Système organique Effets indésirables (terme privilégié)	SUPREFACT (n = 968)	
	1200 µg/jour (n = 152)	900 µg/jour (n = 816)*
	n (%)	n (%)
<b>Troubles digestifs</b>		
Diarrhée	12 (7,9)	8 (1,0)
Sécheresse buccale	4 (2,6)	9 (1,1)
Flatulences	23 (15,1)	4 (0,5)
Vomissements	6 (3,9)	9 (1,1)
<b>Troubles généraux et réactions au point d'injection</b>		
Symptômes mal définis	23 (15,1)	16 (2,0)
Malaise	12 (7,9)	4 (0,5)
<b>Infections et infestations</b>		
Infection	11 (7,2)	-
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>		
Œdème généralisé	9 (5,9)	1 (0,1)
Œdème périphérique	3 (2,0)	12 (1,5)
<b>Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs</b>		
Dorsalgie	42 (27,6)	30 (3,7)
<b>Troubles psychiatriques</b>		
Troubles du sommeil	2 (1,3)	10 (1,2)
<b>Appareil reproducteur et troubles mammaires</b>		

Effets indésirables, par catégorie, survenus chez au moins 1 % des patientes atteintes d'endométriозe (le lien de causalité avec SUPREFACT n'a pas été évalué dans tous les cas)		
Système organique Effets indésirables (terme privilégié)	SUPREFACT (n = 968)	
	1200 µg/jour (n = 152)	900 µg/jour (n = 816)*
	n (%)	n (%)
Leucorrhée	-	36 (4,4)
Douleurs pelviennes	1 (0,7)	17 (2,1)
Syndrome prémenstruel	-	12 (1,5)
Pertes vaginales	-	14 (1,7)
Inconfort vaginal	-	11 (1,3)
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>		
Mal de gorge	8 (5,3)	4 (0,5)
<b>Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés</b>		
Prurit	-	12 (1,5)

\* 16 patientes ont reçu une dose de 450 à 1800 µg/jour.

### **Effets indésirables peu courants du médicament observés au cours des essais cliniques**

#### **CANCER DE LA PROSTATE**

Voici, par catégorie, les autres effets indésirables ayant un lien probable ou possible avec l'administration de SUPREFACT, survenus chez moins de 1 % des patients :

**Organisme entier** : fièvre (voie sous-cutanée), douleur (voie sous-cutanée).

**Appareil digestif** : diarrhée (voie sous-cutanée), nausées (voie sous-cutanée).

**Système endocrinien** : féminisation (voie sous-cutanée).

**Peau et annexes cutanées** : hirsutisme (voie sous-cutanée).

**Appareil génito-urinaire** : rétention urinaire (voie sous-cutanée).



## ENDOMÉTRIOSE

D'autres effets indésirables ayant un lien probable ou possible avec l'administration de SUPREFACT sont survenus chez moins de 1 % des patientes :

**Organisme entier** : douleurs abdominales, réactions allergiques, douleur, photosensibilité.

**Appareil cardiovasculaire** : syncope, vasodilatation.

**Appareil digestif** : malaises gastro-intestinaux, douleurs gastro-intestinales, augmentation de l'appétit, ulcérations buccales.

**Système nerveux** : amnésie, somnolence, diaphorèse, troubles de la pensée, tremblements, vertiges.

**Appareil respiratoire** : épistaxis.

**Peau et annexes cutanées** : atrophie mammaire, gonflement mammaire, éruptions cutanées.

**Organes des sens** : anomalies de l'accommodation, sécheresse oculaire, troubles de l'audition, otalgie, troubles oculaires, troubles de l'odorat, acouphène.

**Appareil génito-urinaire** : hémorragie vaginale.

### **Anomalies dans les résultats hématologiques et biologiques**

Le traitement par les agonistes de la LH-RH modifie certains paramètres hormonaux ainsi que d'autres paramètres sériques et urinaires pendant la première semaine de traitement : l'augmentation des taux de testostérone et de dihydrotestostérone, de même que des taux de phosphatases acides et d'œstradiol est prévisible. Cependant, l'administration prolongée du médicament ramènera ces valeurs augmentées en dessous des valeurs initiales.

En outre, d'autres effets telles une altération de la lipidémie, une augmentation de la bilirubinémie, une augmentation du taux d'enzymes hépatiques sériques (p. ex., transaminases), une leucopénie et une thrombopénie ont été observés lors de l'emploi de SUPREFACT.

### **Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit**

Dans de très rares cas, la présence d'adénomes hypophysaires a été signalée lors de traitements par des agonistes de la LH-RH, notamment par SUPREFACT.

## CANCER DE LA PROSTATE

Dans la base de données internationale sur les effets indésirables, on fait aussi mention d'autres effets indésirables signalés chez les patients recevant un traitement par la buséreléline. Tous ces effets ont été considérés comme ayant un lien probable ou possible avec l'administration de SUPREFACT.

**Système cardiovasculaire :** allongement de l'intervalle QT.

**Système endocrinien :** atrophie des testicules.

**Troubles du métabolisme et de la nutrition :** légers œdèmes des chevilles et des jambes.

**Système nerveux :** sautes d'humeur.

**Appareil respiratoire :** rhinorrhée.

**Organes des sens :** sécheresse et irritation oculaire.

**Peau et annexes cutanées :** arthralgie, réactions allergiques cutanées (papules œdémateuses).

## ENDOMÉTRIOSE

Dans la base de données internationale sur les effets indésirables, on fait aussi mention d'autres effets indésirables signalés chez les patientes recevant un traitement par la buséreléline (ces effets n'ont pas tous été jugés attribuables au traitement par la buséreléline) :

**Appareil digestif :** soif.

**Systèmes sanguin et lymphatique :** leucopénie, thrombopénie.

**Système nerveux :** troubles de la concentration et de la mémoire, somnolence, fatigue.

**Peau et annexes cutanées :** arthralgie, douleur au point d'application, irritation de la muqueuse du rhinopharynx attribuable à l'administration de la solution par voie nasale (pouvant entraîner des saignements, de l'enrouement, des troubles du goût ou de l'odorat), ongles des doigts cassants, lactation, diminution ou augmentation de la pousse des cheveux, diminution de la pilosité.

**Organes des sens :** sensation de pression rétro-oculaire, anomalies de la vision (vision brouillée).

**Appareil génito-urinaire :** kystes ovariens (au cours de la phase initiale du traitement).

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **Interactions médicament-médicament**

L'action des antidiabétiques peut être atténuée durant le traitement par SUPREFACT.

### **CANCER DE LA PROSTATE**

L'administration concomitante d'un traitement antiandrogénique et de produits médicinaux connus pour provoquer l'allongement de l'intervalle QTc ou des torsades de pointes doit être soigneusement évaluée. Ces produits médicinaux comprennent, sans s'y limiter, les agents suivants : antiarythmiques de classe IA (p. ex., quinidine, disopyramide), de classe III (p. ex., amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide) ou de classe IC (p. ex., flécaïnide, propafénone), antipsychotiques (p. ex., chlorpromazine), antidépresseurs (p. ex., amitriptyline, nortriptyline), opiacés (p. ex., méthadone), antibiotiques macrolides et analogues (p. ex., érythromycine, clarithromycine, azithromycine), antibiotiques quinolones (moxifloxacine), pentamidine, antipaludéens (p. ex., quinine), antifongiques azolés, antagonistes des récepteurs 5-HT<sub>3</sub> (p. ex., 5-hydroxytryptamine) (p. ex., ondansétron) et agonistes des récepteurs β<sub>2</sub>-adrénergiques (p. ex., salbutamol).

En cas de traitement d'association par SUPREFACT et de tels médicaments, l'intervalle QT doit faire l'objet d'une surveillance étroite.

### **ENDOMÉTRIOSE**

Lorsque SUPREFACT est administré en concomitance avec des hormones sexuelles (traitement additif), la posologie du médicament doit être ajustée de façon à ne pas modifier l'effet global du traitement.

### **Interactions médicament-herbe médicinale**

Aucune interaction avec des produits à base d'herbes médicinales n'a été établie.

### **Effets du médicament sur les résultats des épreuves de laboratoire**

L'administration de doses thérapeutiques de SUPREFACT entraîne la suppression de l'axe hypophysaire-gonadique. L'activité hormonale revient généralement à la normale quelques semaines après la prise de la dernière dose de SUPREFACT. Par conséquent, les épreuves diagnostiques portant sur les fonctions hypophysaire et gonadique réalisées durant le traitement par SUPREFACT et dans les quelques semaines qui suivent son arrêt peuvent donner des résultats erronés.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Considérations posologiques**

Il est important d'administrer SUPREFACT à des intervalles à peu près égaux de façon à maintenir l'effet thérapeutique souhaité.

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

#### **CANCER DE LA PROSTATE**

##### **Traitement initial :**

Pendant les 7 premiers jours de traitement, administrer SUPREFACT à raison de 500 µg (0,5 mL) toutes les 8 heures par injection sous-cutanée. Pour le confort du patient, changer le point d'injection.

##### **Traitement d'entretien :**

Selon la préférence du malade ou les recommandations du médecin, le traitement d'entretien peut se faire sous forme d'une injection sous-cutanée quotidienne ou sous forme de 3 administrations quotidiennes par voie nasale.

Pour le traitement d'entretien par voie sous-cutanée, la dose quotidienne de SUPREFACT est de 200 µg (0,2 mL). Pour le confort du patient, changer le point d'injection.

Pour le traitement d'entretien par voie nasale, la dose de SUPREFACT est de 400 µg (200 µg dans chaque narine), 3 fois par jour, à l'aide de l'aérosol-doseur (nébuliseur). Chaque pression exercée sur la pompe libère 100 µg de busérelina (sous forme d'acétate de busérelina) ou 0,1 mL de solution.

#### **ENDOMÉTRIOSE**

Pour le traitement de l'endométriose, la dose de SUPREFACT est de 400 µg (200 µg dans chaque narine), 3 fois par jour, administrés à l'aide de l'aérosol-doseur (nébuliseur). Chaque pression exercée sur la pompe libère 100 µg de busérelina (sous forme d'acétate de busérelina) ou 0,1 mL de solution. La durée du traitement est généralement de 6 mois et ne doit pas dépasser 9 mois.

### **Dose oubliée**

Si le patient oublie de s'administrer une dose, il doit le faire dès qu'il s'en rend compte. Cependant, s'il est presque temps de prendre la dose suivante, il ne doit pas prendre la dose oubliée et continuer de prendre le médicament selon le schéma posologique d'origine. Il ne doit pas doubler la dose suivante.

## **Administration**

### **Solution injectable SUPREFACT**

Le flacon de SUPREFACT est offert avec un capuchon de plastique qui s'enlève en exerçant une pression vers le haut avec le pouce. Ce capuchon permet de s'assurer que le flacon n'a pas été manipulé. Son retrait (le capuchon est jetable) expose la membrane de caoutchouc du flacon. Voici le mode d'emploi :

1. Se laver les mains à l'eau et au savon et les assécher avec une serviette propre.
2. Nettoyer la membrane de caoutchouc du flacon de SUPREFACT avec un tampon imbibé d'alcool. Laisser sécher.
3. Choisir la seringue et l'aiguille stériles et jetables qui conviennent et les retirer de l'emballage stérile.
4. Tirer le piston jusqu'à ce que sa base soit au niveau du volume que le patient désire retirer du flacon (voir les graduations sur le corps de pompe de la seringue).
5. Retirer la gaine de l'aiguille (capuchon protecteur).
6. En évitant de toucher l'aiguille, l'insérer dans le flacon au centre de la membrane de caoutchouc.
7. Pousser sur le piston de la seringue afin d'injecter la quantité d'air choisie dans le flacon.
8. Tout en laissant l'aiguille dans le flacon, inverser ce dernier à la verticale et ajuster la pointe de l'aiguille pour qu'elle soit sous la surface de la solution du flacon.
9. Aspirer la quantité requise de solution en tirant sur le piston de la seringue.
10. Retirer soigneusement du flacon l'aiguille raccordée à la seringue.
11. Choisir le point d'injection (faire la rotation des points d'injection) et nettoyer la peau avec un tampon imbibé d'alcool.
12. Si le patient le désire, il peut saisir la peau entre le pouce et l'index, puis incliner l'aiguille et l'enfoncer rapidement sous la peau aussi loin que possible.
13. Retirer le piston légèrement et, en l'absence de sang dans la seringue, enfoncer alors régulièrement le piston pour injecter la solution.
14. Après avoir terminé l'injection, placer le tampon sur le point d'injection et retirer l'aiguille. Laisser le tampon sur le point d'injection pendant quelques secondes, puis le jeter.
15. Jeter aussi l'aiguille et la seringue dans un endroit sûr. Ranger ensuite le flacon de SUPREFACT à l'endroit choisi.

Il n'existe aucune information concernant des incompatibilités possibles entre SUPREFACT (pour administration par injection et par voie nasale) et d'autres agents.

## **SURDOSAGE**

Les études de courte durée sur la toxicité réalisées chez les rongeurs avec des doses d'acétate de buséréline de 0,5 mg/kg/i.v. (souris) et de 1 mg/kg/i.v. (rat) n'ont fait ressortir aucun signe de toxicité.

Deux groupes comprenant 6 et 4 volontaires en bonne santé et respectivement âgés entre 26 et 40 ans et entre 31 et 40 ans ont reçu par voie orale une dose unique de buséréline de 1 mg ou de 5 mg. Aucune libération de l'hormone lutéinisante (LH) ou de l'hormone folliculo-stimulante (FSH) n'a été observée. Aucun effet clinique n'a été constaté.

Un surdosage peut entraîner les signes et les symptômes suivants : asthénie, céphalées, nervosité, bouffées de chaleur, étourdissements, nausées, douleurs abdominales, œdèmes des membres inférieurs et mastodynie.

Lors d'un surdosage par la solution injectable, des réactions locales au point d'injection, telles qu'une hémorragie et une induration peuvent également survenir.

Le traitement est adapté en fonction des symptômes du patient.

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

## **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **Mode d'action**

L'acétate de buséréline est un analogue polypeptidique synthétique de l'hormone naturelle de libération de la gonadotrophine, aussi appelée gonadolibérine ou lutéolibérine (GnRH/LH-RH), exerçant une activité biologique accrue. L'administration répétée de SUPREFACT entraîne une réduction significative de la production des gonadotrophines et des stéroïdes gonadiques. Cet effet pharmacologique est attribuable à la régulation négative des récepteurs hypophysaires de la LH-RH.

Chez l'homme, la suppression des gonadotrophines provoque une réduction de la synthèse et de la sécrétion de testostérone, alors qu'elle a pour effet d'inhiber la sécrétion de l'œstrogène chez la femme.

## **Pharmacodynamie**

La substitution de la glycine en position 6 par la D-sérine et celle du glycinamide en position 10 par l'éthylamide donnent un composé nonapeptidique dont l'effet LH-RH est grandement accru. Les effets de la buséréline sur la sécrétion de la FSH et de la LH sont 20 à 170 fois supérieurs à ceux de la LH-RH naturelle. La durée d'action de la buséréline est aussi plus longue que celle de la LH-RH naturelle.

Les études réalisées chez des hommes et des femmes adultes en bonne santé ont permis de démontrer que l'augmentation des taux plasmatiques de LH et de FSH persistait pendant au moins 7 heures pour revenir aux valeurs initiales en 24 heures environ.

L'administration de doses pharmacologiques importantes de buséréline (de 50 à 500 µg/jour par voie s.c. ou 300 à 1200 µg/jour par voie nasale) pendant des périodes dépassant 1 à 3 mois a été associée à une inhibition clinique de la libération des gonadotrophines et à une réduction subséquente des taux sériques de testostérone ou d'œstradiol jusqu'à des taux équivalant à ceux d'une castration. L'administration prolongée de telles doses de buséréline entraîne une inhibition prolongée de la production des gonadotrophines, une suppression de la stéroïdogénèse ovarienne et testiculaire, et, finalement une diminution des taux plasmatiques de gonadotrophines et de stéroïdes gonadiques. Ces effets sont à la base de l'utilisation de la buséréline chez les patients atteints d'un cancer hormonodépendant de la prostate en phase métastatique, ainsi que chez les patientes atteintes d'endométriose.

## **Pharmacocinétique**

### **Absorption :**

Soluble dans l'eau, SUPREFACT est absorbé efficacement lorsqu'il est administré par injection sous-cutanée. Ainsi, la biodisponibilité du médicament se situe à 70 % après l'injection sous-cutanée d'une dose de 200 µg, alors que le médicament se révèle inefficace après son administration par voie orale.

Lorsque l'administration par voie nasale est conforme aux directives d'emploi, SUPREFACT est absorbé par la muqueuse nasale de façon à assurer l'obtention de taux plasmatiques suffisamment élevés. La solution nasale SUPREFACT est absorbée dans une proportion de 1 % à 3 %.

### **Distribution :**

SUPREFACT circule essentiellement dans le plasma sous sa forme active intacte. Le médicament s'accumule de manière sélective dans le foie et les reins, de même que dans sa cible biologique, le lobe antérieur de l'hypophyse (antéhypophyse). SUPREFACT se lie aux protéines plasmatiques dans une proportion d'environ 15 %.

### **Métabolisme :**

SUPREFACT est métabolisé par des enzymes de la classe des peptidases (pyroglutamyl-peptidase et endopeptidase de type chymotrypsine) dans le foie et les reins, ainsi que dans le tractus gastro-intestinal, où il

est transformé en métabolites inactifs. La dose de SUPREFACT liée aux récepteurs hypophysaires est inactivée par les enzymes situés à la surface de la membrane cellulaire.

### **Excrétion :**

SUPREFACT et ses métabolites inactifs sont excrétés par voies rénale et biliaire. Chez l'homme, environ 50 % de la dose du médicament est excrétée sous forme inchangée dans l'urine.

La demi-vie d'élimination de SUPREFACT est d'environ 50 à 80 minutes après son administration intraveineuse et de 80 minutes après son administration sous-cutanée. Elle se prolonge jusqu'à environ 1 à 2 heures lorsque le médicament est administré par voie nasale.

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

#### **Insuffisance hépatique :**

Les effets de l'insuffisance hépatique sur le comportement pharmacocinétique de SUPREFACT n'ont pas été étudiés.

#### **Insuffisance rénale :**

Les effets de l'insuffisance rénale sur le comportement pharmacocinétique de SUPREFACT n'ont pas été étudiés.

## **STABILITÉ ET CONSERVATION**

### **Solution pour injection sous-cutanée**

Conserver le produit à une température ambiante contrôlée se situant entre 15 et 25 °C dans son contenant original. Protéger de la chaleur et de la lumière. Ne pas congeler.

Ne pas utiliser le produit après la date de péremption imprimée sur l'étiquette.

Le produit peut être conservé à une température ambiante pendant 14 jours suivant son ouverture.

Tenir ce médicament hors de la portée des enfants.



### **Solution pour administration par voie nasale**

Conserver le produit à une température ambiante contrôlée se situant entre 15 et 25 °C dans son contenant original. Protéger de la chaleur et de la lumière. Ne pas congeler.

Ne pas utiliser le produit après la date de péremption imprimée sur l'étiquette.

Le produit peut être conservé à une température ambiante pendant 5 semaines suivant son ouverture.

Tenir ce médicament hors de la portée des enfants.

## **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

### **Solution pour injection sous-cutanée**

Chaque mL de solution aqueuse stérile pour injection contient : 1,05 mg d'acétate de busérelina (équivalent à 1,00 mg de busérelina anhydre pure en base libre), 10 mg d'alcool benzylique comme agent de conservation, du phosphate monobasique de sodium comme tampon, 4,5 mg de chlorure de sodium pour l'ajustement osmotique et de l'hydroxyde de sodium pour l'ajustement du pH.

SUPREFACT est offert en fioles multidoses de verre incolore de 10 mL contenant 5,5 mL (net) de solution prête à être administrée directement du contenant. Chaque emballage de solution pour injection sous-cutanée renferme 2 boîtes, chacune contenant 1 fiole de 5,5 mL.

### **Solution pour administration par voie nasale**

Chaque mL de solution aqueuse pour administration par voie nasale contient : 1,06 mg d'acétate de busérelina (équivalent à 1,00 mg de busérelina anhydre pure en base libre), 0,10 mg de chlorure de benzalkonium comme agent de conservation, de l'acide citrique/citrate de sodium comme tampon et 8,1 mg de chlorure de sodium pour l'ajustement osmotique.

SUPREFACT est offert en flacons de verre ambré de 10 mL (net) pour administration par voie nasale à l'aide de l'aérosol-doseur (nébuliseur). La solution nasale SUPREFACT est prête à être administrée directement du contenant. Chaque emballage de solution pour administration par voie nasale contient 1 flacon de 10 mL et 1 aérosol-doseur.

L'aérosol-doseur (nébuliseur) fonctionne par action mécanique et ne renferme aucun agent de propulsion.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

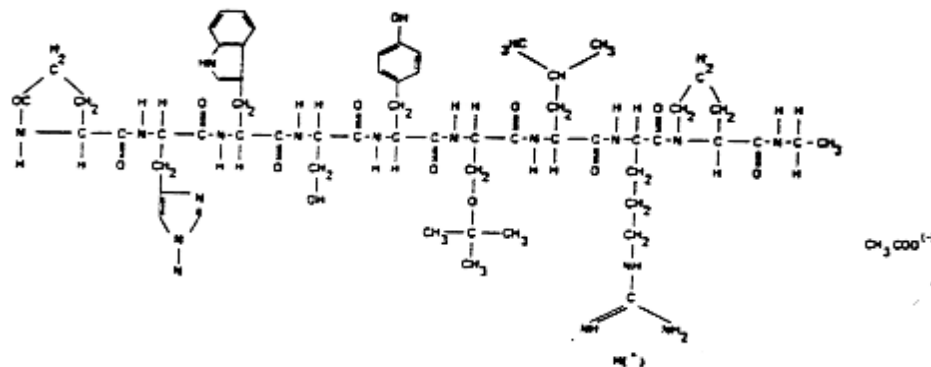
#### Substance pharmaceutique

**Dénomination commune :** Acétate de buséréline (USAN)

**Nom chimique :** Acétate du 5-oxo-L-prolyl-L-histidyl-L-tryptophyl-L-séryl-L-tyrosyl-D-O-tert-butylséryl-L-leucyl-L-arginyl-L-prolin-éthylamide  
ou  
[D-Ser(Tbu)<sup>6</sup>-des-Gly-NH<sub>2</sub><sup>10</sup>] LH-RH éthylamide

**Formule moléculaire et masse moléculaire :** C<sub>62</sub>H<sub>90</sub>N<sub>16</sub>O<sub>15</sub>; 1299,5 daltons

#### Formule développée :



#### Propriétés physicochimiques :

**Présentation :** Poudre amorphe hygroscopique blanche ou légèrement jaunâtre

**Solubilité :** Bonne solubilité dans l'eau et les acides dilués

**Réactivité :** Base faible

## ESSAIS CLINIQUES

### CANCER DE LA PROSTATE

#### Survol

L'efficacité clinique et l'innocuité de SUPREFACT (acétate de buséréline) dans le traitement des patients atteints d'un cancer de la prostate se basent sur les données recueillies dans 20 études portant sur 835 malades et réalisées dans 12 pays. Les critères NPCP ont été utilisés pour l'évaluation ( $n = 775$  malades). Les caractéristiques de la population peuvent se résumer comme suit :

<b>Stade de la maladie au moment de l'étude</b>	<b>Nombre de patients</b>
Stade A + B ou non précisé	22
Stage C	150
Stage D	663
<b>TOTAL</b>	<b>835</b>
<b>Voie d'administration de SUPREFACT</b>	
Nasale	575
Sous-cutanée	260
<b>TOTAL</b>	<b>835</b>
<b>Dose de SUPREFACT</b>	
Dose recommandée	648
Dose d'entretien seulement	56
Combinaison de posologies s.c./i.n. différentes de celles recommandées	131
<b>TOTAL</b>	<b>835</b>

### Patients au stade D :

Au moment de leur admission à l'étude, 663 patients présentaient le stade D de la maladie et 599 d'entre eux ont été inclus dans l'évaluation clinique de la maladie après le traitement par SUPREFACT :

Évaluation	Durée du traitement		Total	
	< 1 an	≥ 1 an	n	%
Absence d'évaluation/de données	60	4	64	9,7
Régression complète ou partielle	83	74	157	23,7
Stabilisation	124	63	187	28,0
Progression ou soupçon de progression	176	79	255	38,5
Total	443	220	663	100

### Analyse du sous-groupe de patients nord-américains :

Un essai multicentrique ouvert et non comparatif portant sur le traitement par SUPREFACT de patients atteints d'un cancer de la prostate au stade C ou D (d'après le système de classification urologique américain), avec pour témoins historiques des patients au stade D<sub>2</sub> de la maladie du *National Prostatic Cancer Project* (NPCP), a réuni 211 patients traités par SUPREFACT dont la distribution s'établissait comme suit :

PATIENTS	SUPREFACT	(1) DES	(2) ORCH	TOTAL
Recrutés	211	3	35	249
Évaluation - Innocuité	207	3	34	244
- Efficacité (3)	185	3	33	221
Protocoles (NPCP) n° 500 / n° 1300				
Recrutés		133	70	203
Évaluation - Efficacité		120	59	179

1) Diéthylstilbœstrol - dose de 1 mg par voie orale aux 8 h

2) Orchiectomie (chirurgicale)

3) Sur les 185 patients traités par SUPREFACT et disponibles pour l'évaluation, 139 étaient au stade D<sub>2</sub>; de ce nombre, 109 ont reçu un traitement par SUPREFACT continu par voie sous-cutanée tandis que 30 ont reçu l'agent par voie sous-cutanée pendant les 7 premiers jours, puis par voie nasale ensuite.

## Efficacité

### Réponses objectives :

Les tableaux suivants donnent un bref résumé des principales analyses d'efficacité :

Paramètre	SUPREFACT	DES/ORCH	DES
Survie à court terme (< 12 semaines) sans progression (%)	83,8 ± 3,1	86,6 ± 2,5	89,2 ± 2,8
Survie moyenne (en jours) sans progression	488 ± 70	589 ± 68	605 ± 70
Progression après 2 ans (%)	33,9 ± 6,1	42,4 ± 4,0	43,2 ± 4,9
Survie après 2 ans (%)	61,9 ± 4,2	65,9 ± 3,8	68,9 ± 4,5

Dans une **analyse des réponses optimales objectives**, avec analyse de la survie à court terme sans progression (ci-dessus), la distribution de la population s'établissait comme suit :

Traitement	Progression	Stabilisation	Régression		TOTAL
			Partielle	Totale	
SUPREFACT	23	56	59	4	142
DES/ORCH	24	89	46	20	179
DES	13	60	35	12	120

Le taux de survie à court terme sans progression de la maladie dans le groupe traité par SUPREFACT n'était pas significativement différent de celui des témoins historiques (combinés) et la distribution dans le sous-ensemble analysé (ci-dessus) n'a pas montré de différence entre les différents traitements.

L'analyse de la survie à long terme sans progression de la maladie n'a révélé aucune différence dans la probabilité de survie sans progression chez le groupe traité par SUPREFACT comparativement aux groupes (NPCP) traités par DES/ORCH ou DES pendant plus de 874 jours de suivi. De la même façon, aucune différence n'a été observée dans le taux de survie (au suivi de 2 ans) entre les groupes.

**Réponse subjective : douleur** (dans la comparaison avec SUPREFACT)

Dans le cas des sujets au stade D<sub>2</sub> de la maladie traités par SUPREFACT, une régression de la douleur significative sur le plan statistique a été notée à toutes les consultations qui ont eu lieu entre la 2<sup>e</sup> semaine et le 11<sup>e</sup> mois. Dans le cas de toutes les autres consultations, la régression de la douleur, bien que présente, n'était pas statistiquement significative.

### Évaluation de la fonction endocrinienne :

En ce qui a trait à la suppression de la testostérone, les taux sériques moyens de testostérone ont légèrement augmenté au cours de la 1<sup>re</sup> semaine pour ensuite redescendre lors de chacune des consultations subséquentes pendant les 4 premiers mois, et atteindre finalement une valeur inférieure à 40 ng/dl. Du quatrième mois au 24<sup>e</sup> mois, les valeurs sériques moyennes de testostérone étaient pratiquement constantes, fluctuant entre 30 et 40 ng/dl. Le temps médian nécessaire pour obtenir une suppression de la testostérone équivalente à une castration (< 100 ng/dl) était de 3 semaines par l'une ou l'autre des voies d'administration.

### Innocuité

Pour ce qui est de l'innocuité, 2 hommes ont présenté des « poussées » du cancer métastatique de la prostate au début du traitement par SUPREFACT (les 2 malades recevaient l'agent par voie s.c.). Le traitement par la busérelina a été interrompu chez un malade qui a été traité chirurgicalement. L'autre malade a poursuivi son traitement par SUPREFACT (avec une diminution des doses à la fin de la 1<sup>re</sup> semaine) et a subi une radiothérapie pour des dépôts métastatiques vertébraux : le traitement par SUPREFACT n'a pas été interrompu.

La distribution des autres données sur l'innocuité du produit (malades du NPCP exclus) est la suivante:

	SUPREFACT	
	Voie sous-cutanée	Voie nasale
Bouffées de chaleur	71,6 %	66,1 %
Perte de libido (1)	84,8 %	75,0 %
Impuissance (1)	79,4 %	75,0 %
Irritation nasale (2)		12,5 %
Céphalées (2)		28,6 %

1) Plus de 50 % des patients recrutés ont signalé une perte de libido.

2) Ces cas n'ont pas tous été considérés (par les chercheurs) comme étant liés au médicament.

Les autres effets indésirables considérés comme liés à l'emploi de SUPREFACT étaient les suivants :

Gynécomastie	(n = 4 ou 2,6 %)
Prurit	(n = 2 ou 1,3 %)
Troubles gastro-intestinaux	(n = 5 ou 3,0 %)

## ENDOMÉTRIOSE

### Survol

Deux essais cliniques multicentriques ouverts avec randomisation ont été menés en parallèle afin de comparer l'efficacité et l'innocuité de SUPREFACT, administré par voie nasale à raison de 400 µg, 3 fois par jour, à celles du danazol, administré par voie orale à raison de 100 à 400 mg, 2 fois par jour, chez des patientes en consultation externe (âgées de 20 à 40 ans) pendant une période de traitement de 6 à 9 mois, à laquelle s'ajoutait un suivi de 6 mois. Les 2 essais ont été réalisés suivant le même protocole; le premier a été effectué dans 7 centres des États-Unis, tandis que le deuxième a été effectué dans des centres multinationaux (2 au Canada, 1 au Royaume-Uni et 1 en Australie). Un total de 277 patientes, dont l'endométriose avait été évaluée par examen laparoscopique dans les 6 semaines précédant le début des essais, y ont participé.

Le nombre de participantes évaluables pour l'analyse d'efficacité et d'innocuité pour chacun des essais figure au sommaire suivant :

Nombre de patientes	SUPREFACT		danazol		Total
	Essai 8/USA/310	Essai 8/MN/310	Essai 8/USA/310	Essai 8/MN/310	
Recrutées	79	89	60	49	277
Évaluables pour l'analyse d'efficacité	65	85	50	46	246
Évaluables pour l'analyse d'innocuité	79	89	60	49	277
Total	168		109		277

Aucune patiente n'est décédée au cours du traitement. Vingt et une patientes (12,5 %) recevant SUPREFACT et 17 patientes (15,6 %) recevant le danazol ont dû être retirées de l'essai; de l'avis des chercheurs, ce ne sont pas tous les retraits qui ont été liés à l'emploi du médicament (3,0 % et 3,7 % des patientes prenant la buséréline et le danazol respectivement).

### Efficacité clinique

On a évalué l'efficacité clinique du médicament en comparant les cotes d'endométriose de l'*American Fertility Society* (AFS) obtenues au début et à la fin du traitement, et en procédant mensuellement à une évaluation clinique des cotes de symptômes.

**Cotes de l'AFS :** On a procédé à un examen laparoscopique chez les patientes au cours des 6 semaines qui ont précédé le début du traitement (valeurs de départ) et à la fin de la période de 6 à 9 mois (résultats) afin d'établir les cotes d'implantations endométriales, les cotes d'adhérences et les cotes totales selon les critères révisés de classification de l'endométriose établis par l'*American Fertility Society* (AFS).

Les changements moyens observés entre les cotes de l'AFS obtenues au début et à la fin du traitement chez l'ensemble des patientes évaluables pour l'analyse d'efficacité figurent au sommaire suivant :

**Cotes totales de l'AFS - Variations moyennes (ÉT) entre les cotes obtenues au début et à la fin du traitement (essais 8/USA/310 et 8/MN/310)**

Cotes de l'AFS	SUPREFACT (n = 150)		danazol (n = 96)		Comparaison entre les traitements <sup>a</sup>
	Valeurs de départ	Variations moyennes (ÉT)	Valeurs de départ	Variations moyennes (ÉT)	
Implantations endométriales	10,04	-7,13 (0,65)*	8,73	-5,60 (0,81)*	0,142
Adhérences	8,73	-1,40 (0,59)**	6,96	-0,51 (0,90)	0,358
Total	18,77	-8,53 (0,80)*	15,69	-6,11(0,97)*	0,051**

\*  $p \leq 0,001$ ; \*\*  $p \leq 0,05$  (test t bilatéral pour observations appariées); <sup>a</sup> D'après l'analyse des modèles linéaires (bilatérale).

La comparaison des cotes moyennes de l'AFS obtenues au début et à la fin du traitement a permis de constater une diminution significative de la variation moyenne des cotes d'implantations endométriales et des cotes totales par rapport aux valeurs de départ chez les patientes traitées par SUPREFACT et par le danazol. La diminution de la variation moyenne des cotes d'adhérences par rapport aux valeurs de départ était toutefois moins importante dans les 2 groupes expérimentaux. Pour ce qui est des cotes individuelles (implantations endométriales et adhérences), on n'a observé aucune différence significative entre les groupes expérimentaux. Toutefois, pour ce qui est des cotes totales, on a noté une diminution significativement plus importante chez les patientes traitées par SUPREFACT.

**Évaluation clinique des symptômes :** Les cotes de symptômes ont été analysées chez toutes les patientes pour lesquelles on possédait des valeurs de départ et qui avaient fait l'objet d'au moins une évaluation post-thérapeutique des symptômes suivants : dysménorrhée, dyspareunie, cote globale de douleur pelvienne (somme des cotes de dysménorrhée, de dyspareunie et de douleur pelvienne), sensibilité pelvienne, induration et métrorragie. Chaque symptôme (sauf la cote globale de douleur pelvienne) était évalué selon l'échelle suivante : 1 = aucune, 2 = faible, 3 = modérée, 4 = grave. On a constaté une réduction significative de toutes les cotes de symptômes par rapport aux valeurs de départ, à l'exception de la métrorragie, dans les 2 groupes expérimentaux. Les cotes de dysménorrhée et de douleur pelvienne ont affiché les réductions les plus importantes, lesquelles s'étaient manifestées par une diminution des symptômes dans les 2 groupes expérimentaux. Le principal facteur ayant contribué à la diminution de la cote globale de douleur pelvienne a été l'amélioration clinique de la dysménorrhée, comme l'indique le sommaire suivant :



<b>Évaluation clinique des cotes de symptômes au début et à la fin du traitement (essais 8/USA/310 et 8/MN/310)</b>					
Symptôme	SUPREFACT ( <i>n</i> = 165)		danazol ( <i>n</i> = 107)		Comparaison entre les traitements <sup>a</sup>
	Valeurs de départ	Variations moyennes (ÉT)	Valeurs de départ	Variations moyennes (ÉT)	
Dysménorrhée	2,62	-1,49 (0,09)*	2,63	-1,55 (0,10)*	0,575
Dyspareunie	1,73	-0,54 (0,07)*	1,67	-0,51 (0,08)*	0,911
Douleur pelvienne	1,93	-0,59 (0,07)*	1,93	-0,71(0,09)*	0,249
Cote globale – douleur pelvienne**	6,27	-2,62 (0,17)*	6,23	-2,78 (0,20)*	0,459
Sensibilité pelvienne	1,74	-0,54 (0,06)* <sup>b</sup>	1,87	-0,56 (0,08)* <sup>c</sup>	0,811
Induration	1,50	-0,32 (0,05)* <sup>b</sup>	1,60	-0,30 (0,07)* <sup>d</sup>	0,914
Métrorragie	1,15	0,08 (0,05)	1,17	0,13 (0,09)	0,724

\*  $p \leq 0,001$  (test t bilatéral pour observations appariées); <sup>a</sup> D'après l'analyse des modèles linéaires (bilatérale); <sup>b</sup>  $n = 164$ ; <sup>c</sup>  $n = 106$ ; <sup>d</sup>  $n = 105$ ; \*\* Cote globale de douleur pelvienne = somme des cotes de dysménorrhée, de dyspareunie et de douleur pelvienne.

Les changements significatifs des cotes de symptômes par rapport aux valeurs de départ qui ont été mesurés à la fin du suivi étaient comparables à ceux observés à la fin de la période de traitement. Pour chacun des 7 symptômes, on n'a constaté aucune différence significative entre les patientes traitées par SUPREFACT ou par le danazol, tant à la fin de la période de traitement qu'à la fin du suivi.

### **Évaluation de la fonction endocrinienne**

Les taux sériques moyens d'œstradiol chez les patientes traitées par SUPREFACT ont diminué significativement par rapport aux valeurs de départ pour se chiffrer entre 23 et 39 pg/mL à la fin du traitement. À la 4<sup>e</sup> semaine de la période de suivi, les taux sériques d'œstradiol chez les patientes prenant SUPREFACT ne différaient pas de façon significative par rapport aux valeurs de départ.

Les taux sériques moyens de LH sont demeurés essentiellement stables tout au long du traitement, bien qu'on ait observé de faibles diminutions dans les 2 groupes expérimentaux prenant part aux 2 essais. On a constaté une légère diminution des taux sériques de FSH chez les patientes traitées par SUPREFACT, mais une légère augmentation de ces taux chez les patientes recevant le danazol. Aucun de ces changements n'était significatif.

### **Rétablissement du cycle menstruel**

La durée moyenne (en jours) caractérisant le rétablissement du cycle menstruel après le traitement a été de 47,5 jours chez les patientes traitées par SUPREFACT ( $n = 65$ ) et de 34,4 jours chez celles traitées par le danazol ( $n = 45$ ), toutes doses confondues, dans l'un des essais, et de 45,4 jours ( $n = 78$ ) et de 35,9 jours ( $n = 43$ ) respectivement dans l'autre essai.

## **Fertilité**

Les grossesses survenues dans les 180 jours suivant l'arrêt du traitement ont été prises en compte par les chercheurs. Dans l'un des 2 essais, 18 (23 %) des femmes traitées par SUPREFACT sont devenues enceintes au cours de cette période; 6 autres grossesses ont été signalées après la période de suivi de 180 jours. Dans le second essai, 16 (18 %) des femmes traitées par SUPREFACT sont devenues enceintes dans les 180 jours suivant l'arrêt du traitement et 1 grossesse a été signalée après la période de suivi de 180 jours. Il faut toutefois noter que l'emploi de clomiphène et d'autres agents ovulatoires était permis au cours de la période de suivi.

## **Innocuité**

En plus des 2 essais cliniques mentionnés précédemment, 6 autres essais ouverts ont été réalisés dans 66 centres de recherche avec la participation de 968 patientes atteintes d'endométriose. Ces patientes ont reçu SUPREFACT par voie nasale à raison d'une dose de 900 µg/jour ( $n = 800$ ), de 450 à 1800 µg/jour ( $n = 16$ ) ou de 1200 µg/jour ( $n = 152$ ), ou le danazol par voie orale à raison d'une dose de 400 à 1000 mg/jour ( $n = 72$ ). Ces essais étaient non comparatifs, à l'exception d'un seul qui comparait l'efficacité et l'innocuité de SUPREFACT (900 µg/jour;  $n = 75$ ) à celles du danazol (400 à 1000 mg/jour;  $n = 72$ ). Les 7 autres essais ont principalement permis d'établir l'innocuité de SUPREFACT chez les patientes atteintes d'endométriose.

**Effets indésirables :** Un total de 1135 patientes atteintes d'endométriose à différents stades d'évolution ont reçu SUPREFACT par voie nasale; 994 (88 %) d'entre elles ont suivi le traitement pendant au moins 6 mois, et 141 (12 %) l'ont suivi pendant moins de 6 mois. Dans le cadre d'un essai ouvert sans groupe témoin, 39 des 104 patientes qui avaient terminé le traitement de 6 mois ont entrepris une deuxième période de traitement, et 11 d'entre elles ont entrepris une troisième période de traitement. La durée du traitement chez les patientes ayant suivi plusieurs traitements subséquents a varié entre 3 et 12 mois.

Dans le cadre des essais où on a signalé des effets indésirables liés au traitement, 448 patientes sur 503 (89,1 %) ont rapporté avoir eu au moins 1 effet indésirable. Les structures ou organes les plus fréquemment touchés ont été le système nerveux, la peau et ses annexes ainsi que l'appareil génito-urinaire, la fréquence d'effets indésirables liés au traitement étant de 85,2 %, de 19,5 % et de 30,6 % respectivement.

Les effets indésirables les plus fréquents liés à l'emploi de SUPREFACT ont été ceux considérés comme étant la manifestation des effets physiologiques attribuables à la diminution des taux d'œstrogènes, notamment les bouffées de chaleur, la sécheresse vaginale, les céphalées, la diminution de la libido et l'instabilité émotionnelle ou la dépression. Chez les patientes traitées par le danazol, les effets indésirables les plus fréquents ont été ceux considérés comme étant liés aux effets androgènes du médicament, notamment les affections cutanées ou l'acné et le gain de poids ou l'œdème.

**Altération de la densité osseuse :** Un essai visait à évaluer les effets de l'administration répétée d'un traitement par SUPREFACT sur la densité minérale osseuse des patientes atteintes d'endométriose. Chaque cycle de traitement comprenait 2 périodes : une période de traitement et une période de suivi. Dans chacun des cycles, l'administration d'un traitement par SUPREFACT pendant 12 mois à raison de 1200 µg/jour était accompagnée d'une période de suivi d'au moins 6 mois pendant laquelle les patientes ne recevaient aucun traitement. On a donc évalué la densité minérale de l'os de l'avant-bras dans sa partie distale (principalement dans le tissu compact) par absorptiométrie monophotonique, ainsi que densité minérale osseuse dans la colonne lombaire (principalement dans le tissu spongieux) par absorptiométrie biphotonique.

Parmi les 89 patientes qui ont complété le premier traitement de 12 mois (cycle 1), on a constaté une diminution médiane de 1,2 % de la densité minérale du radius. Cette perte médiane de masse osseuse a semblé se poursuivre au cours de la période de suivi, malgré une légère récupération observée après 12 mois. Une diminution supplémentaire de la densité minérale osseuse a été constatée chez 27 patientes ayant reçu un deuxième cycle de traitement de 12 mois. Toutefois, la différence entre les 2 cycles de traitement quant à cette diminution ne s'est pas révélée statistiquement significative ( $p = 0,5195$ ). Chez les 89 patientes traitées pendant 12 mois (cycle 1), on a constaté une diminution médiane de 5 % de la densité minérale de la colonne. Cette perte de masse osseuse a semblé être réversible pendant la période de suivi, atteignant au cours des 12 mois suivants 98 % des valeurs de départ médianes attribuées à la densité minérale osseuse et augmentant au-dessus des valeurs de départ après 24 mois de suivi. Lorsque la diminution médiane (exprimée en pourcentage) de la densité minérale de la colonne obtenue lors du cycle 1 a été comparée à celle obtenue lors du cycle 2 (période de traitement subséquente de 12 mois), la perte de masse osseuse s'est révélée beaucoup plus importante pendant le premier cycle de traitement que pendant le deuxième ( $n = 27$  patientes analysées;  $p = 0,0002$ ). Les données obtenues dans le cadre de cet essai semblent indiquer une réversibilité partielle de la perte de masse osseuse après l'arrêt du traitement.

## **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**

### **Pharmacocinétique et métabolisme**

#### **Élimination plasmatique**

L'élimination plasmatique de la buséreline a été déterminée chez 2 groupes de 2 rats mâles (de 450 à 500 g) recevant par voie intraveineuse de la buséreline (2,15 ng) marquée avec 2 mCi d'iode 125, ou de la buséreline marquée avec 2 mCi d'iode 125 en plus d'une dose intraveineuse supplémentaire de buséreline (50 ng) non marquée dans 2 mL de solution saline. Un prélèvement continu de sang à raison de 500  $\mu\text{g}/5$  min a précédé le sacrifice des animaux 90 minutes après l'administration de la dose. L'élimination plasmatique de la buséreline suivait une courbe multi-exponentielle avec une demi-vie initiale rapide de 10 minutes, une demi-vie intermédiaire de 26 minutes et une demi-vie prolongée de 90 minutes. La dose supplémentaire de buséreline n'a pas modifié la vitesse d'élimination plasmatique.

D'autres études portant sur le rat et utilisant les méthodes de dosage radio-immunologique ont permis de déterminer une demi-vie variant entre 3 et 6 minutes à la suite de l'administration intraveineuse de 10  $\mu\text{g}$  de buséreline par 100 g de poids corporel. Dans les 60 minutes suivant l'administration de l'agent (buséreline marquée avec 1 mCi d'iode 125), environ 20 % plus de buséreline était éliminée comparativement à une même dose de LH-RH marquée.

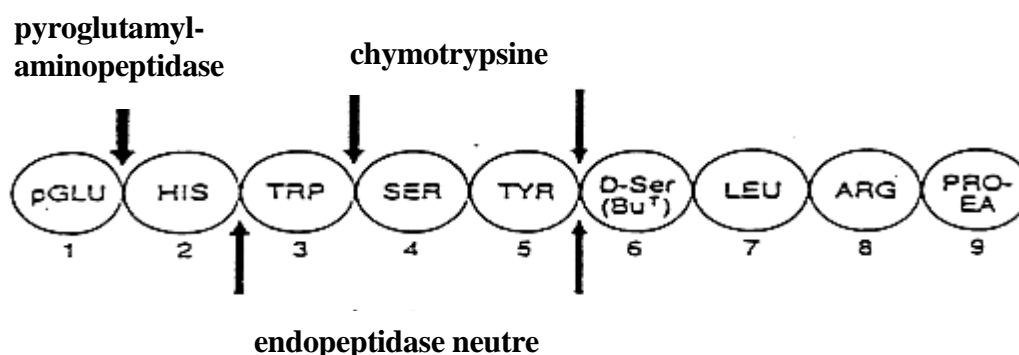
#### **Distribution dans l'organisme**

Deux groupes de rats, chacun formé de 4 mâles, ont reçu de la buséreline ou de la LH-RH marquées avec 1 mCi d'iode 125 (activité spécifique de 200 mCi/mg) par voie i.v., puis ont été sacrifiés 60 minutes après l'administration des agents. Dans les 2 groupes, une radioactivité a été détectée dans le foie, les reins, la rate, dans les muscles du squelette et dans les glandes (surrénales, hypophyse, thyroïde et salivaires). Pour ce qui est du pourcentage de dose tissulaire accumulée, le foie (avec 2,1 % de la dose de LH-RH et 12,7 % de la dose de buséreline) présentait la plus grande accumulation suivi du rein (1,02 % de la dose de LH-RH et 5,5 % de la dose de buséreline). L'accumulation dans l'hypophyse (cible biologique pour la libération des gonadotrophines)

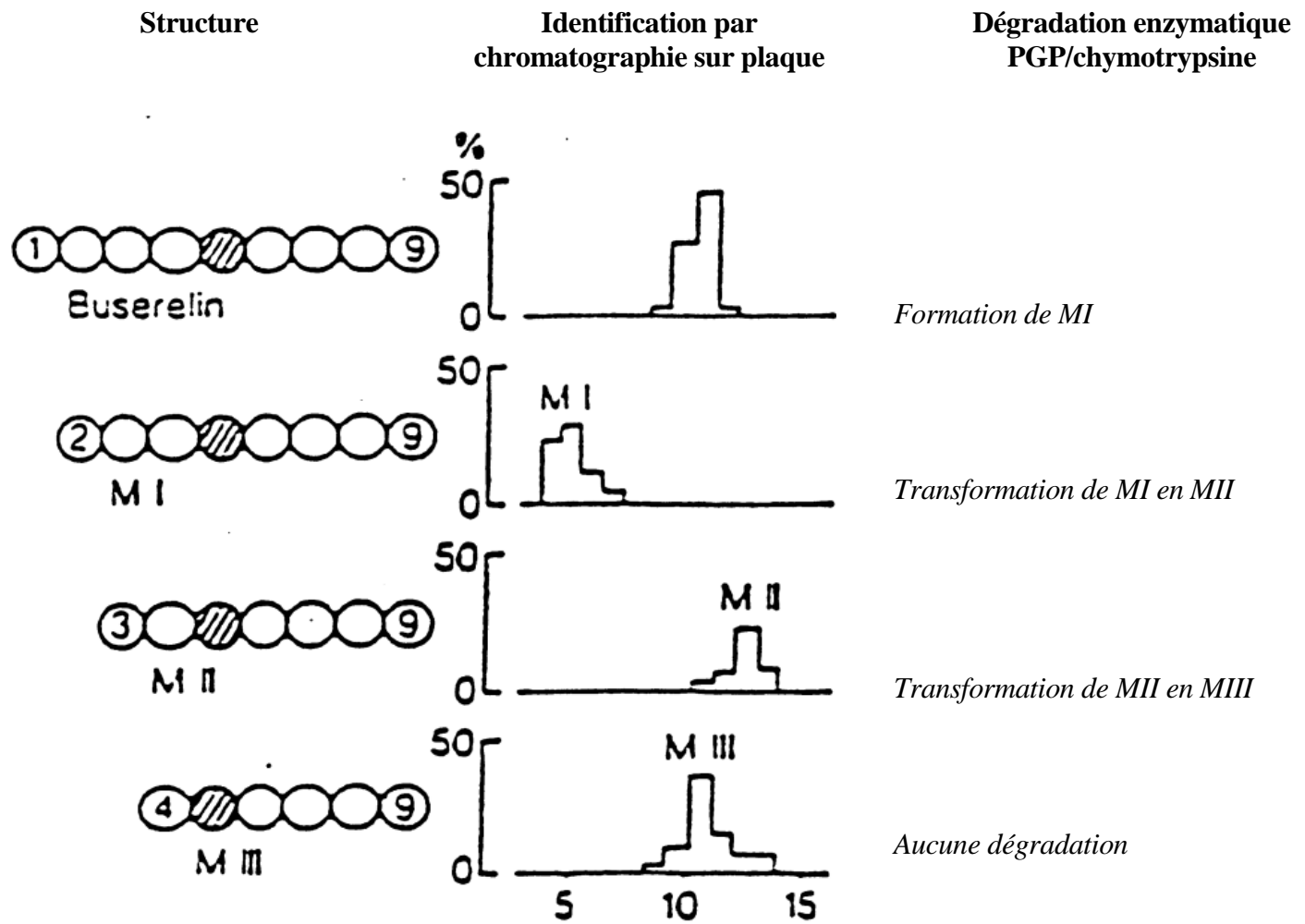
était beaucoup plus grande pour la buséreléline (0,035 %) que pour la LH-RH (0,0006 %). Le métabolite de la buséreléline (3-9 heptapeptide) ne s'accumule pas dans l'hypophyse, mais se concentre dans le foie et les reins.

### Métabolisme

Le métabolisme de la buséreléline a été étudié chez le rat et *in vitro* avec de la buséreléline marquée à l'iode 125 avec Tyr en 5<sup>e</sup> position et totalement active biologiquement. Les métabolites ont été identifiés par chromatographie en couche mince (CCM), par chromatographie liquide à haute pression ou par dosage radio-immunologique. L'inactivation radio-immunologique de la buséreléline est déterminée par la décomposition du N-terminal, par le clivage de la liaison acide pyroglutamique-histidine. Le métabolisme de la buséreléline a été étudié *in vitro* par l'inactivation de buséreléline non marquée avec une préparation enzymatique. La buséreléline est rapidement inactivée par les enzymes du foie, des reins et du lobe antérieur de l'hypophyse. La principale enzyme de dégradation de la buséreléline est la pyroglutamyl-aminopeptidase (PGP), une enzyme que l'on peut isoler du foie et du lobe antérieur de l'hypophyse des mammifères. La buséreléline est aussi inactivée par des enzymes de type chymotrypsine comme l'endopeptidase neutre de l'hypophyse.



*Dégradation enzymatique d'un agoniste nonapeptidique : la buséreléline est inactivée par la dégradation du N-terminal. Les sites de clivage sont indiqués par des flèches. La fraction Tyr<sup>5</sup>-D-Ser(Bu)<sup>6</sup> est résistante à la dégradation. Tous les métabolites formés à partir du C-terminal ont une activité biologique négligeable.*



Nombre de fractions

Identification des métabolites de la buséreléline dans des extraits tissulaires. À gauche : fragments de buséreléline au C-terminal avec chaîne de longueur décroissante, marqués en Tyr<sup>5</sup> avec de l'iode 125. Au centre : mobilité chromatographique sur plaque (pourcentage de radioactivité par fraction). À droite : produits obtenus après la dégradation séquentielle de la pyroglutamyl-aminopeptidase et de la chymotrypsine.

Lors d'une étude visant à vérifier la similitude du métabolisme du médicament entre l'animal et l'humain, on a recherché (par chromatographie liquide à haute pression et dosage radio-immunologique) la présence des métabolites de la buséreléline dans l'urine de souris, de rats, de chiens, de singes et d'humains qui avaient reçu de la buséreléline dans une solution saline isotonique par voie s.c. ou des implants de buséreléline. Les mêmes types de métabolites ont été retrouvés dans l'urine de la souris, du rat, du chien, du singe et de l'humain. Le pentapeptide (5-9) de la buséreléline était le principal métabolite chez les 5 espèces. La fraction de buséreléline excrétée sous forme inchangée était variable selon les espèces. Elle était nulle chez la souris, alors que la fraction la plus élevée (49,8 % de la dose totale administrée) s'est retrouvée chez le chien. La plus forte dose nécessaire pour obtenir la suppression de la testostérone a été mesurée chez la souris et la plus faible, chez le chien. Chez le singe et chez l'humain, on a retrouvé une proportion importante de buséreléline sous forme inchangée (47,7 % et 43,7 % respectivement). La dose nécessaire pour obtenir une suppression de la sécrétion d'œstradiol chez la guenon et chez la femme était similaire (par perfusion et par implant). Chez le rat, la fraction de buséreléline excrétée sous forme inchangée a été inférieure (23 %) à celle observée chez le chien, le singe et l'humain, et la dose requise pour obtenir la moitié de la suppression maximale de la sécrétion de testostérone a été plus élevée que chez le chien, le singe et l'humain.

## **Pharmacologie animale**

### **Généralités**

Chez le chien anesthésié, la buséreléline (1 ou 10 µg/kg par voie i.v.) n'a pas eu d'effet marqué sur la tension artérielle, la pression ventriculaire gauche, la contractilité cardiaque, la fréquence cardiaque, l'ECG ou le débit artériel (fémoral).

Chez le chien et le rat, la buséreléline (10 µg/kg par voie s.c.) n'a eu aucun effet salidiurétique ou diurétique significatif.

Chez le lapin, la buséreléline (10 µg/kg par voie s.c.) n'a pas eu d'effet marqué sur la glycémie.

La buséreléline (10 µg/mL dans le liquide de perfusion) n'a pas causé d'effet spasmogène et n'a pas entraîné de relâchement des contractions causées par le carbachol, l'histamine ou le baryum sur l'iléon isolé de cobaye.

La buséreléline (10 µg/mL dans un bain de solution de Ringer) n'a pas eu d'effet contractile marqué sur l'utérus isolé de rates.

Aucun changement du comportement n'a été observé chez des souris conscientes ayant reçu par voie sous-cutanée 1 mg/kg de buséreléline pendant 1 semaine.

### **Études particulières**

#### **Études *in vitro* chez l'animal**

La réponse de la LH a été étudiée sur une colonne à perfusion de cellules antéhypophysaires provenant de rats mâles. Après l'addition d'une dose unique de LH-RH, la production de LH revenait aux valeurs initiales en 8 minutes. Après l'addition de buséreléline, la production de LH durait 20 minutes.

La réponse *in vitro* de la testostérone à la buséreline a été 2 fois plus grande avec des cellules de Leydig (cellules interstitielles du testicule) provenant de rats ayant subi une hypophysectomie qu'avec celles provenant de rats intacts. Les cellules de Leydig isolées ont des récepteurs dont l'affinité est très grande pour la buséreline et similaire à celle des récepteurs antéhypophysaires. Leur stimulation de courte durée augmente la production de testostérone, alors que leur stimulation prolongée inhibe la fonction testiculaire.

Dans des préparations isolées de cellules lutéales, la buséreline a réduit la production de base de progestérone et elle a inhibé l'effet stimulant des gonadotrophines chorioniques humaines. La buséreline a montré une liaison spécifique de grande affinité avec des cellules lutéales dispersées, avec des fragments riches en membranes provenant d'ovaires de rates avec corps jaunes en phase lutéale et avec des préparations de membranes de granulosa ovarienne de rate.

### **Études *in vivo* chez l'animal**

#### **RAT**

Chez des rats mâles, l'administration de buséreline par voie sous-cutanée à raison de 2,5, de 5, de 25 ou de 50 ng/80 à 100 g de poids corporel a produit des augmentations plasmatiques maximales de LH/FSH en 2 heures. La buséreline était 19 fois plus puissante que la LH-RH naturelle pour libérer la LH et 16 fois plus puissante que la LH-RH naturelle pour libérer la FSH. La buséreline peut stimuler directement la sécrétion de testostérone par les cellules de Leydig. L'injection de buséreline à des rats mâles de 55 jours ayant subi une hypophysectomie 3 jours auparavant a entraîné une augmentation des taux sériques de testostérone à des niveaux équivalents à ceux présents chez des rats du même âge intacts et non traités.

Des rats mâles recevant de la buséreline par voie sous-cutanée à raison de 500 ng/jour pendant 14 jours ont affiché une augmentation des taux sériques de LH et de testostérone le premier jour, puis une réponse affaiblie de la LH, puis une absence de réponse de la testostérone les 7<sup>e</sup> et 14<sup>e</sup> jours. Les animaux recevant la même dose quotidienne par perfusion sous-cutanée ont affiché une réponse de la LH et de la testostérone relativement affaiblie au jour 1 et une absence de réponse les 7<sup>e</sup> et 14<sup>e</sup> jours.

Des groupes de 10 rats n'ayant pas encore atteint leur maturité sexuelle ont reçu de la buséreline par voie s.c. à raison de 0,05, de 0,1 ou de 0,2 mg/kg/jour pendant 28 jours consécutifs. Le poids des testicules et le taux plasmatique de testostérone étaient réduits comparativement à ceux des témoins. Une perfusion continue de buséreline administrée à des rats mâles pendant 6 jours à une dose quotidienne inférieure à 340 ng a conduit à une augmentation du nombre des récepteurs hypophysaires à la LH-RH; lorsque la dose quotidienne était augmentée de 10 à 100 fois, le nombre de récepteurs hypophysaires à la LH-RH diminuait progressivement.

Chez des rates n'ayant pas atteint leur maturité sexuelle et traitées au préalable avec des gonadotrophines de sérum de juments gravides (PMSG), l'injection intraveineuse de 3 ng de buséreline a déclenché l'ovulation. La dose de LH-RH naturelle nécessaire pour réaliser le même effet était 130 fois plus élevée.

Chez des rates dans un état de pseudo-gestation obtenu au moyen de PMSG et de gonadotrophines chorioniques humaines (HCG), la buséreline a démontré un effet lutéolytique à la suite de l'administration par voie sous-cutanée de 50 ng du 6<sup>e</sup> au 9<sup>e</sup> jour de la gestation simulée. La buséreline a abaissé le taux de

progestérone sérique, la concentration d'acide ascorbique et le taux de liaison des HCG dans les ovaires. La buséréline a empêché la gestation chez les rates à la suite de leur accouplement.

Des rats mâles adultes ont reçu de la buséréline par voie s.c. à raison de 0, de 2,5 ou de 12,5 µg/kg/jour, ou encore de 5 ou de 25 µg/kg 2 fois par semaine, pendant 12 mois. Le poids des animaux n'a pas été modifié. La dose quotidienne la plus faible a réduit de façon significative ( $p < 0,05$ ) le poids des testicules et des vésicules séminales. La dose quotidienne la plus élevée a réduit de façon significative le poids des testicules, de la prostate antérieure, des vésicules séminales et du muscle releveur de l'anus. Seule la dose élevée de buséréline administrée 2 fois par semaine a été associée à une perte de poids significative des vésicules séminales uniquement. Le poids de la prostate a été diminué par l'administration quotidienne de l'agent, mais il est revenu à la normale après 5 mois sans traitement par la buséréline.

#### HAMSTER

Après l'administration de buséréline par voie s.c. à raison de 0, de 2,5, de 5,0, de 25,0 ou de 50 ng à des hamsters mâles (et à des rats), la dose minimale efficace provoquant la libération de LH et de FSH chez le hamster a été de 2,5 ng (LH) et  $> 50$  ng (FSH). Chez le rat, la dose minimale efficace était de 2,5 ng pour les 2 variables.

#### COBAYE

Chez les cobayes mâles et femelles, les concentrations maximales de LH ont été atteintes 120 minutes après l'administration par voie s.c. d'une dose unique de buséréline de 100 ng/100 g de poids corporel. Des femelles ont reçu de la buséréline par voie s.c. à des doses de 0, de 4 ou de 16 µg/kg pendant 28 jours, puis ont été exposées à des mâles fertiles pendant 100 jours au cours desquels le traitement s'est poursuivi. Le taux de fécondation a été de 0 % chez les groupes recevant de la buséréline et de 100 % chez les témoins.

#### LAPIN

Chez des lapins mâles adultes recevant des injections s.c. quotidiennes de buséréline de 0, de 2, de 20 ou de 200 µg/kg de poids corporel pendant 4 semaines, des diminutions significatives ( $p < 0,05$ ) associées à la dose élevée seulement ont été observées dans le poids des testicules et de la prostate ainsi que dans les taux de LH hypophysaire et de testostérone sérique et testiculaire. La diminution de la LH-RH hypothalamique n'était pas statistiquement significative.

#### CHIEN

Chez des chiens mâles, l'administration de buséréline par voie s.c. à raison de 2,5 µg/kg/jour a réduit les taux de testostérone sérique à 6 % de la valeur témoin. L'involution testiculaire a disparu dans les 2 mois qui ont suivi les 6 mois de traitement par la buséréline.

#### SINGE

Les effets de l'administration s.c. de buséréline à raison de 5 µg/jour pendant 1 an ont été étudiés chez 9 guenons macaques brunes. L'ovulation a été inhibée chez 3 de ces femelles qui sont devenues aménorrhéiques. Les taux sériques d'œstradiol ont fluctué entre des valeurs correspondant au début et au milieu de la phase folliculaire du cycle normal et n'ont jamais atteint les valeurs observées à la fin de cette phase. Chez 3 autres animaux, la buséréline a aussi inhibé l'ovulation, mais les taux sériques d'œstradiol ont parfois grimpé pour atteindre des valeurs correspondant à la fin de la phase folliculaire, indiquant ainsi que la maturation folliculaire



n'était pas complètement inhibée. Ces animaux ont eu des anomalies menstruelles. L'ovulation n'a pas été inhibée chez les 3 autres femelles. L'augmentation de la dose quotidienne de buséreline à 20 µg a supprimé l'ovulation chez 2 de ces animaux et a réduit le nombre de cycles chez la dernière femelle. Chez ce dernier animal, les cycles ont été supprimés par l'administration 2 fois par jour de 10 µg de buséreline. Presque tous les animaux sont entrés en phase d'ovulation dans les 2 à 4 semaines qui ont suivi la fin de la période d'administration.

### COMPARAISON ENTRE LES ESPÈCES

Une comparaison des doses équipotentes de buséreline et de LH-RH native administrées pendant de courtes périodes a démontré que l'agoniste synthétique était 42 fois plus puissant dans le test de stimulation folliculaire chez la **lapine**, 120 fois plus puissant dans le test de libération de la LH chez le **rat**, 100 fois plus puissant dans le test de l'acide ascorbique sur l'ovaire de **rate** et 20 fois plus puissant dans le test de libération de la LH chez le **mouton**.

### Pharmacologie humaine

Trois groupes d'hommes en bonne santé âgés de 19 à 23 ans, de 33 à 44 ans et de 45 à 60 ans ont reçu des injections i.v. uniques de buséreline (1,25, 2,5, 5,0, 10,0 et 20,0 µg) dans le but d'évaluer leur réponse en fonction de la dose par détermination des taux de LH et de FSH (par dosage radio-immunologique) dans des échantillons de sang prélevés avant l'injection, au moment de l'injection et à différents intervalles dans les 24 heures suivantes. Les aires sous les courbes de concentrations sériques en fonction du temps pour chacune des doses indiquaient une réponse fonction de la dose positive pour la libération de LH dans chaque groupe d'âge et une réponse fonction de la dose moins prononcée pour la FSH. Les temps de réponses maximales étaient variables : pour la LH, une demi-heure à 4 heures après l'injection (pas de résultat clair dans le groupe d'âge de 33 à 44 ans); pour la FSH, une demi-heure à 8 heures après l'injection. En règle générale, les effets indésirables étaient mineurs. Dans le groupe d'âge de 33 à 44 ans, les effets indésirables signalés ont été les suivants pour les 49 traitements (7 malades) : cauchemars (un malade recevant de la buséreline et un autre recevant de la LH-RH naturelle); éosinophilie (un malade qui affichait aussi des taux de polynucléaires neutrophiles abaissés au début et à la fin du traitement); anémie normochrome, considérée comme liée aux techniques expérimentales de prélèvement sanguin.

Trente-quatre hommes en bonne santé ont été choisis pour participer à une étude visant à déterminer l'éventail des doses thérapeutiques et ont reçu par voie i.n. des doses uniques de 10, de 25, de 50, de 100, de 200, de 500, de 1250 ou de 2500 µg de SUPREFACT (acétate de buséreline). Sur l'ensemble des 34 hommes choisis, 24 hommes ont participé 1 fois, 5 hommes ont participé 2 fois, et 5 autres ont participé 3 fois (30 jours séparant chaque traitement) pour un total de 49 traitements. La période d'observation s'établissait comme suit : 3 jours avant le traitement (visites 1 à 3), le jour du traitement (visite 4), et les 6 jours suivant le traitement (visites 5 à 10). L'analyse des hormones plasmatiques (FSH, LH, prolactine, testostérone (T), dihydrotestostérone (DHT), œstradiol (E<sub>2</sub>), prégénolone et 17-OH progestérone) était faite sur les prélèvements sanguins faits lors des visites 1, 2, et de 4 à 10. Les prélèvements obtenus avant et après l'administration de l'agent étaient faits 3 fois par jour (à 8 h, à 16 h et à 21 h), alors que ceux obtenus le jour de l'administration étaient faits une demi-heure et un quart d'heure avant l'administration, au moment de l'administration, puis une demi-heure, 1, 2, 4, 6, 8, 12 et 14 heures après l'injection. L'évaluation comportait un calcul des concentrations hormonales moyennes absolues, des valeurs hormonales en pourcentage moyen pour chaque groupe et des aires sous la courbe pour une période de 24 heures. En règle générale, les doses uniques i.n. de SUPREFACT supérieures à 500 µg

procuraient les réponses hormonales maximales, soit 1250 µg pour la LH, la FSH, la 17-OH progestérone et la DHT et 2500 µg pour la T et l'E<sub>2</sub>. La durée de la réponse était de 24 heures. La réponse la plus importante concernait la LH (augmentation); une stimulation en fonction de la dose a été observée dans le cas de la LH et de l'œstradiol et une légère tendance à une stimulation en fonction de la dose a été observée pour la FSH, la 17-OH progestérone, la T et la DHT. Aucun changement n'a été relevé pour la prégnénone. Les doses uniques i.n. de SUPREFACT entraînant une stimulation de la sécrétion de la LH et de l'hormone androgène étaient associées à une perte passagère de la variation cyclique diurne et à des taux plasmatiques relativement bas de T et de 17-OH progestérone persistant pendant les 24 à 72 premières heures de la phase post-thérapeutique. Le profil clinique et biologique était excellent; un des volontaires s'est plaint de céphalées légères, de nausées et de transpiration, effets qui n'ont pas été associés directement au médicament. Les fluctuations observées dans les signes vitaux n'avaient pas de signification clinique.

## TOXICOLOGIE

### Tolérance locale

Les tests de tolérance locale (voie i.m., i.v., i.a. ou s.c.) pratiqués à la suite de l'administration de doses uniques de buséréline soit par injection (5 µg/mL) soit par voie nasale (0,113 % poids/poids) ont été effectués sur 2 **lapins**, pour chaque voie d'administration et forme posologique. Un volume de solution de 0,1 mL (s.c.) ou de 0,5 mL (i.v./i.a./i.m.) a été administré. L'un des 2 lapins était sacrifié le premier jour (i.v./i.a.) ou le deuxième jour (i.m./s.c.) suivant l'administration de l'agent, tandis que l'autre était sacrifié le deuxième jour (i.v./i.a.) ou le cinquième jour (i.m./s.c.) pour procéder à l'examen histologique (macroscopique et microscopique). La buséréline a été tolérée par toutes les voies d'administration.

La tolérance des muqueuses à SUPREFACT (acétate de buséréline) en solution nasale (0,1 mL) a été évaluée chez le **lapin** (par une application dans le sac conjonctival de l'œil gauche de 6 animaux en gardant l'œil droit comme témoin). Vingt-quatre heures plus tard, les yeux étaient rincés avec une solution saline. Aucun changement attribuable au médicament n'a été relevé au niveau de la cornée, de l'iris ou de la conjonctive.

### Études de toxicité aiguë

Des études de toxicité aiguë (voie s.c., i.v. ou orale) ont été réalisées chez la souris, le rat et le chien. Des groupes de **souris**, formés de 10 mâles et de 10 femelles, ont reçu de la buséréline à raison de 100 ou de 1000 mg/kg, par voie s.c. dans un soluté physiologique ou par intubation orale. Tous les animaux ont bien toléré l'administration de buséréline et ont survécu. La DL<sub>50</sub> de buséréline administrée par ces 2 voies était supérieure à 1000 mg/kg chez les souris des 2 sexes. Des groupes de **rats**, formés de 10 mâles et de 10 femelles, ont reçu de la buséréline par voie s.c. dans un soluté physiologique à raison de 50 ou de 500 mg/kg, ou par voie orale dans une solution d'eau distillée à raison de 40 ou de 400 mg/kg. La DL<sub>50</sub> de buséréline était supérieure à 500 mg/kg lors d'une administration par voie s.c. et supérieure à 400 mg/kg lors d'une administration par voie orale tant chez les mâles que chez les femelles. Des groupes de 2 **chiens** mâles ont reçu de la buséréline par voie s.c. dans un soluté physiologique à raison de 50 ou de 100 mg/kg. La DL<sub>50</sub> dans ces groupes était supérieure à 100 mg/kg. Des groupes de **souris**, formés de 10 mâles et de 10 femelles, ont reçu de la buséréline par voie i.v. à raison de 40, de 50, de 57,5, de 65 ou de 100 mg/kg (mâles) et de 50, de 65, de 72,5, de 80, de 100 ou de 125 mg/kg (femelles). La DL<sub>50</sub> était de 56 et de 78 mg/kg chez les mâles et les femelles

respectivement. Des groupes de **rats**, formés de 10 mâles et de 10 femelles, ont reçu de la buséréline par voie i.v. à raison de 20, de 30, de 35, de 40 ou de 45 mg/kg (mâles) et de 20, de 30, de 32,5, de 35, de 40 ou de 45 mg/kg (femelles). La DL<sub>50</sub> était de 36 mg/kg tant chez les mâles que chez les femelles.

### Études de toxicité subaiguë et chronique

Dans une étude d'une durée de **4 semaines**, 4 groupes de **rats**, formés de 10 femelles et de 10 mâles n'ayant pas atteint leur maturation sexuelle, ont reçu de la buséréline par voie s.c. à raison de 0, de 0,05, de 0,1 ou de 0,2 mg/kg/jour. Le gain pondéral a été retardé chez les mâles et accéléré chez les femelles; le poids des testicules a été réduit et on a noté un plus grand nombre de corps jaunes dans les ovaires. Aucun effet indésirable de la buséréline n'a été observé sur les paramètres sanguins et urinaires, ni sur les résultats de l'examen histologique au moment de l'autopsie.

Huit groupes de **rats** mâles adultes ont reçu de la buséréline par voie s.c. à raison de 0 ou de 200 ng/jour pendant 4, 6, 8 et **10 semaines**. Des diminutions statistiquement significatives du poids des vésicules séminales (toutes les semaines), de la prostate et du muscle releveur de l'anus (à la 8<sup>e</sup> et à la 10<sup>e</sup> semaine) ont été notées, mais aucune diminution significative du poids des testicules n'a été relevée. Une diminution significative de la capacité de sécrétion testiculaire *in vitro* (pour la testostérone) a été observée toutes les semaines.

Dans une étude d'une durée de **6 mois**, des **rats** répartis en 4 groupes constitués de 25 mâles et de 25 femelles ont reçu de la buséréline par voie s.c. à raison de 0, de 0,05, de 2,5 ou de 125 µg/kg/jour. Après ces 6 mois, 5 animaux dans chaque groupe ont été observés pendant 6 autres semaines alors qu'ils ne recevaient plus de buséréline. Dans le groupe recevant la dose faible, on a constaté une augmentation marquée des corps jaunes dans les ovaires et une diminution du nombre de follicules matures. Le poids des ovaires avait augmenté. Pendant les 6 semaines qui ont suivi le traitement, le nombre de corps jaunes et de follicules matures est revenu à la normale. La dose moyenne était associée à une prolongation du cycle œstral lors des première, deuxième, quatrième et cinquième semaines. Les ovaires se comportaient comme dans le cas de la dose faible. La dose élevée était associée à une prolongation du cycle œstral pour toutes les périodes d'observation. L'étude histologique des ovaires était similaire à celle associée à la dose faible. À la fin des 26 semaines d'étude, une diminution significative du poids des ovaires et du nombre de spermatoocytes a été notée et, à la fin de la période d'observation de 6 semaines, le poids et les caractéristiques histologiques des ovaires, ainsi que le nombre de spermatoocytes, étaient revenus à la normale. Aucun effet indésirable de la buséréline n'a été observé sur les paramètres sanguins et urinaires, ni sur les résultats de l'examen histologique au moment de l'autopsie.

À la fin de la période d'administration de 6 mois, aucun changement régulier n'a été observé dans les taux sériques de FSH, de prolactine, de somatotrophine (GH) et de T<sub>3</sub> chez ces rats. Une augmentation des taux sériques de LH a été observée chez les mâles recevant la dose faible et la dose moyenne, et, dans ce dernier cas, l'augmentation était significative. Aucun changement significatif n'a été observé chez les femelles. Le contenu hypophysaire en LH était significativement réduit chez les mâles pour toutes les doses, mais il est resté inchangé chez les femelles. La FSH hypophysaire n'a révélé aucun changement, quels que soient le sexe et la dose. La LH hypophysaire était diminuée de façon significative pour toutes les doses chez les mâles et inchangée chez les femelles. La FSH, la prolactine, la GH et la TSH hypophysaires étaient inchangées chez les mâles. La PRL, la GH et la TSH hypophysaires étaient diminuées chez les rates ayant reçu la dose la plus élevée (en raison de taux d'œstrogènes réduits). La teneur ovarienne en œstradiol était légèrement diminuée avec la dose élevée et celle de la progestérone était augmentée avec les 2 doses les plus faibles. La teneur en

testostérone des testicules était inchangée chez les mâles et concordait avec une spermatogenèse intacte. La teneur surrénalienne en corticostérone n'a pas subi de changement, quels que soient le sexe et la dose.

Dans une étude sur la toxicité nasale de la buséréline d'une durée de **14 jours**, des **chiens** de race beagle, 2 mâles et 2 femelles, ont reçu une dose de 100 µg par jour de buséréline ou le solvant seul (eau). La solution était administrée à l'aide d'un nébuliseur dans la narine gauche. À l'autopsie, aucun changement pathologique macroscopique ou microscopique n'a été observé.

Dans une étude de toxicité d'une durée de **30 jours**, des **chiens** de race beagle répartis en groupes de 2 femelles et de 2 mâles ont reçu de la buséréline par voie s.c. à raison de 0, de 0,05, de 0,1 ou de 0,2 mg/kg par jour. Les mâles de tous les groupes de traitement ont présenté des troubles prononcés de la spermiogenèse et une atrophie de la prostate. L'autopsie n'a révélé aucun changement pathologique sur les plans hématologique, biologique, urinaire et histologique.

Dans une étude de toxicité d'une durée de **6 mois**, des **chiens** de race beagle répartis en 4 groupes formés de 5 mâles et de 5 femelles ont reçu de la buséréline par voie s.c. à raison de 0, de 0,05, de 2,5 ou de 125 µg/kg/jour. Après 6 mois, 2 animaux par groupe et par sexe ont été observés pendant une période supplémentaire de 8 semaines sans recevoir de buséréline. Un mâle et 2 femelles appartenant au groupe recevant la faible dose ont présenté une légère atrophie des organes reproducteurs. Après 8 semaines sans buséréline, aucun changement pathologique n'a été observé. Les doses moyenne et élevée ont été associées à une atrophie modérée ou marquée des organes reproducteurs. La dose élevée a conduit à une atrophie de l'hypophyse et de la thyroïde. Le comportement, l'apparence extérieure, l'hématologie, les paramètres biologiques, l'analyse d'urine et l'autopsie des organes n'ont pas révélé de signes de toxicité.

Après 6 mois de traitement, les chiens mâles ont présenté des taux plasmatiques de LH et de testostérone remarquablement diminués, alors que ceux de la prolactine, de la T<sub>3</sub> et de la T<sub>4</sub> étaient inchangés. Chez les femelles, les taux plasmatiques de LH étaient aussi réduits, alors que ceux de la prolactine étaient inchangés; par ailleurs, les taux de la T<sub>3</sub> et de la T<sub>4</sub> étaient légèrement augmentés avec, respectivement, la dose la plus faible et la dose la plus élevée. Ces changements restent dans les limites de variation fonctionnelle normales. La testostérone plasmatique chez les mâles a été supprimée de façon constante du 1<sup>er</sup> au 6<sup>e</sup> mois de traitement et elle est revenue à la normale dans les 6 semaines qui ont suivi ce dernier. Le taux de progestérone plasmatique chez les femelles a indiqué une réduction constante de la fonction lutéale du 3<sup>e</sup> au 6<sup>e</sup> mois de traitement, les valeurs revenant à la normale au cours de la période post-thérapeutique. Les cycles œstraux sont peu nombreux chez les chiennes, et des phases lutéales de longue durée (6 semaines) ont été observées chez 2 animaux au cours de la période post-thérapeutique et conformément à la physiologie normale. Aucun anticorps contre la buséréline n'a été décelé chez le rat ou chez le chien après 6 mois de traitement.

## **Reproduction et tératologie**

Dans une étude de reproduction réalisée chez le **rat**, 4 groupes constitués de 30 mâles et de 30 femelles ont reçu de la buséréline par voie s.c. à raison de 0, de 0,2, de 0,5 ou de 1,8 µg/kg/jour pendant 60 jours (mâles) ou pendant 14 jours (femelles) avant l'accouplement. L'administration de buséréline était maintenue jusqu'au sacrifice de tous les animaux. L'accouplement avait lieu entre mâles et femelles appartenant à un même groupe posologique. La moitié des femelles ont été sacrifiées le 21<sup>e</sup> jour de la gestation et les fœtus examinés. Les autres femelles ont mené leur gestation à terme et ont élevé leurs petits pendant 21 jours. Les rejets

survivants (1<sup>re</sup> génération filiale) ont été élevés jusqu'à maturité sans recevoir de buséréline, puis ont été accouplés. L'étude a pris fin 21 jours après la mise à bas des portées de la 2<sup>e</sup> génération filiale. Une réduction de poids des testicules, de la prostate et des vésicules séminales en fonction de la dose a été observée dans tous les groupes avec toutes les doses. Les femelles de tous les groupes ont présenté des anomalies du cycle menstruel. La fertilité diminuait avec l'augmentation des doses. Il n'y a pas eu de gestation dans le groupe recevant la dose élevée. La gestation était prolongée ou la naissance inhibée dans les 2 groupes recevant les doses plus faibles. Aucune anomalie fœtale n'a été observée chez les fœtus des femelles sacrifiées après 21 jours de gestation. La majorité des rejetons nés spontanément étaient mort-nés. Seule une portée s'est rendue à maturité sans complications. Les épreuves fonctionnelles et les tentatives d'accouplement n'ont révélé aucune toxicité retardée de l'agent.

Dans une étude d'embryotoxicité réalisée chez la **rate**, 4 groupes formés de 27 animaux ont reçu de la buséréline par voie i.v. à raison de 0, de 0,4, de 4 ou de 40 µg/kg/jour du 1<sup>er</sup> au 16<sup>e</sup> jour de gestation. Les femelles ont été sacrifiées le 21<sup>e</sup> jour de gestation. Chez tous les groupes, le poids des ovaires avait augmenté et un grand nombre de follicules et de corps jaunes ont été trouvés. La gestation était réduite chez les groupes recevant la dose moyenne et la dose élevée et la mortalité fœtale plus importante chez le groupe recevant la dose élevée. Les fœtus ont démontré un léger retard de développement, comme une mauvaise ossification pour toutes les doses et une diminution du poids et de la taille dans les groupes recevant la dose moyenne et la dose élevée. Dans ces derniers groupes, le placenta était plus gros. Les animaux des 3 groupes présentaient une hypertrophie proportionnelle à la dose, du bassin du rein et dans certains cas, une dilatation des uretères.

Dans une étude de reproduction réalisée chez la **souris** mâle, des groupes de 20 mâles ont reçu de la buséréline par voie s.c. à raison de 1000 ou de 6000 µg/kg/jour pendant 9 ou 5 semaines respectivement, avant leur accouplement avec des femelles non traitées. Des groupes de 10 souris mâles ont reçu de la buséréline aux 2 mêmes doses pendant 9 semaines, au terme desquelles ils ont été sacrifiés avant d'être accouplés. Les taux de copulation et de conception chez les mâles traités (accouplés et non accouplés) des 2 groupes posologiques étaient comparables à ceux obtenus chez les mâles non traités. Une diminution du nombre de spermatozoïdes a été constatée chez les mâles accouplés et non accouplés ayant reçu la dose élevée de buséréline pendant 9 semaines. Dans les 2 groupes posologiques, une réduction du poids des vésicules séminales a été observée après 9 semaines de traitement, et même après 5 semaines de traitement chez les mâles ayant reçu la dose élevée.

Dans une étude de reproduction réalisée chez la **souris** femelle, des groupes de 20 femelles ont reçu de la buséréline par voie s.c. à raison de 0 ou de 100 µg/kg/jour pendant 14 jours avant l'accouplement. Les taux de copulation et de conception ont diminué de façon significative chez les animaux traités, tout comme la fréquence des cycles œstraux en raison d'un diœstrus prolongé. Lorsque ces animaux ont été accouplés après une période de récupération de 2 semaines, la performance de reproduction était comparable à celle des animaux du groupe témoin. Les fœtus délivrés par césarienne au 18<sup>e</sup> jour de gestation chez les animaux ayant bénéficié de la période de récupération ne différaient en rien de ceux des animaux du groupe témoin.

Dans une étude de reproduction réalisée chez la **souris**, des groupes de 22 et 23 femelles ont reçu de la buséréline par voie s.c. à raison de 0, de 1, de 100 ou de 6000 µg/kg/jour du jour 0 au jour 6 de la gestation. Une augmentation du nombre de corps jaunes a été constatée dans tous les groupes posologiques, ainsi qu'une augmentation du poids des ovaires dans le groupe ayant reçu la dose la plus faible et une diminution du poids de l'hypophyse dans les groupes ayant reçu la dose moyenne et la dose élevée. Les fœtus délivrés par

césarienne au 18<sup>e</sup> jour de gestation présentait des malformations comparables à celles observées dans le groupe témoin.

Dans une étude de tératologie réalisée chez la **lapine**, 3 groupes de 13 à 15 femelles ont reçu de la buséréline par voie s.c. à raison de 0, de 0,1, de 1 ou de 10 µg/kg/jour du 6<sup>e</sup> au 18<sup>e</sup> jour de gestation. La césarienne pratiquée au 29<sup>e</sup> jour de gestation a permis de constater que les fœtus de 15, 14, 3 et 4 femelles appartenant à chacun des groupes posologiques étaient vivants et que la nidation seulement s'était produite chez 0, 1, 11 et 9 femelles ayant reçu respectivement des doses de 0, de 0,1, de 1 et de 10 mg/kg/jour. On n'a décelé aucun signe de gestation chez les autres femelles appartenant aux groupes recevant les 2 doses les plus élevées. Une réduction du poids des ovaires a toutefois été observée chez les mères ayant reçu la dose de 10 µg/kg/jour. Aucune différence quant aux paramètres externes, squelettiques et viscéraux mesurés chez les fœtus n'a été observée.

Dans une étude de reproduction réalisée chez la **souris** afin d'évaluer les effets de la buséréline chez des souris gravides ainsi que sur le développement post-natal et la fertilité de la 1<sup>re</sup> génération filiale (F<sub>1</sub>), des groupes de 21 à 24 femelles gravides ont reçu de la buséréline par voie s.c. à raison de 0, de 0,1, de 1,0, de 10, de 100 ou de 1000 µg/kg/jour à partir du 15<sup>e</sup> jour de la gestation jusqu'au 21<sup>e</sup> jour de la lactation. Dans la génération parentale (P = F<sub>0</sub>), une prolongation de la mise bas et une réduction du nombre de petits en vie à la naissance ont été constatées dans chacun des groupes posologiques, sauf dans celui recevant la dose de 0,1 µg/kg/jour. La buséréline ne semble avoir aucun effet sur le rapport mâles/femelles. Dans la 1<sup>re</sup> génération filiale (F<sub>1</sub>), aucune pathologie n'a été observée quant à la fonction ovarienne ou aux paramètres de reproduction au cours des périodes périnatale et postnatale. Dans la 2<sup>e</sup> génération filiale (F<sub>2</sub>), aucun effet sur la performance de reproduction n'a été observé, et le rapport mâles/femelles des descendants est resté le même.

Dans une étude d'embryotoxicité réalisée chez la **lapine**, 4 groupes de 15 animaux ont reçu de la buséréline par voie i.v. à raison de 0, de 1, de 10 ou de 100 µg/kg/jour du 1<sup>er</sup> au 19<sup>e</sup> jour après l'accouplement. Le 29<sup>e</sup> jour après l'accouplement les animaux ont été sacrifiés et délivrés par césarienne. Une absence de gestation a été notée chez la majorité des femelles recevant la dose moyenne et chez toutes celles recevant la dose élevée. Aucune anomalie attribuable à la buséréline n'a été relevée chez les fœtus examinés : la viabilité en incubateur 24 heures après la délivrance n'a pas été touchée.

## **Cancérogénicité**

Des **rats** Wistar répartis en 4 groupes (100 mâles et 100 femelles dans le groupe témoin, et 50 mâles et 50 femelles dans chaque groupe posologique) ont reçu de la buséréline par voie s.c. à raison de 0, de 0,2, de 0,6 ou de 1,8 µg/kg dans 1 mL/kg de soluté physiologique tous les jours pendant 24 mois (730 jours consécutifs). Cette période d'administration a été suivie d'une période de récupération de 6 mois sans buséréline. On a observé un certain retard dans le gain de poids des mâles recevant la dose moyenne, ce retard étant parfois significatif sur le plan statistique comparativement au groupe témoin et aux autres groupes posologiques. Les femelles traitées ont présenté une hausse du gain pondéral significative sur le plan statistique à la troisième semaine de l'étude qui a persisté pendant toute la durée d'administration du médicament. Le taux de mortalité était plus élevé chez les mâles recevant la dose moyenne et la dose faible de buséréline et il était plus bas chez les femelles recevant la dose élevée. Des réductions des taux de testostérone et de progestérone ont été observées chez tous les groupes posologiques pendant toute la période d'administration. Tous les groupes ont montré des changements testiculaires, principalement des atrophies tubulaires et une hyperplasie des cellules de

Leydig, qui se sont révélés irréversibles et, jusqu'à un certain point, fonction de la dose. Les femelles ont présenté une atrophie de l'utérus. Aucun signe d'effet carcinogène causé par le produit n'a été relevé.

Une étude portant sur des **rats** Wistar (290 mâles et 290 femelles) recevant des implants de buséréline ou un placebo à intervalles de 56 jours à des doses de 0 (témoin non traités = 100); de 0 (témoins placebo : implants vides de substance médicamenteuse,  $n = 120$ ); de 0,825 mg ( $n = 120$ ); de 1,65 mg ( $n = 120$ ) ou de 3,3 mg ( $n = 120$ ) d'acétate de buséréline par implant [environ 25, 50 et 100  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{jour}$ ] sur une période maximale de 30 mois (on a sacrifié les premiers animaux après 12 mois) a révélé la présence d'adénomes associés au traitement dans le lobe antérieur de l'hypophyse chez presque tous les mâles et toutes les femelles et dans les groupes des 3 doses de traitement. Ces adénomes hypophysaires sont survenus à une fréquence égale entre les 2 sexes et dans les différents groupes de traitement. Comparativement aux taux d'adénomes spontanés observés dans les 2 groupes témoins, les tumeurs se sont produites plus tôt et ont entraîné en général la mort de l'animal, soit directe, soit par euthanasie. Entre la 35<sup>e</sup> et la 50<sup>e</sup> semaine d'étude, le taux de mortalité chez les animaux mâles traités par la buséréline s'est mis à grimper de façon spectaculaire : 58 %, 43 % et 43 % des rats respectivement traités avec les doses de 0,825 mg, de 1,65 mg et de 3,3 mg d'acétate de buséréline en implant sont morts ou ont dû être tués. Au même moment, seulement 7 % à 10 % des femelles traitées étaient mortes. Le taux de mortalité chez les femelles n'a pas augmenté de façon marquée avant la 64<sup>e</sup> semaine de l'étude. Cette différence spécifique du sexe dans le taux de mortalité a persisté pendant toute la durée de l'étude. À la 107<sup>e</sup> semaine de l'étude, tous les rats traités par la buséréline avaient été éliminés de l'étude alors qu'après le même laps de temps, 75 % des animaux des groupes témoins étaient toujours en vie. On n'a décelé aucun autre type de tumeur liée au traitement. Le mode de formation des adénomes hypophysaires chez le rat est inconnu. On peut considérer cette observation comme un effet toxique irréversible chez les rats traités par des doses élevées d'acétate de buséréline pendant plus de 6 mois.

### **Mutagénicité**

Dans le test d'Ames sur les bactéries (*Salmonella typhimurium* et *Escherichia coli*), la buséréline à raison de doses de 0,8 à 2500  $\mu\text{g}/\text{g}$  gélose n'a pas exercé d'activité mutagène.

Des souris de souche NMRI réparties en 4 groupes de 5 mâles et de 5 femelles ont reçu de la buséréline par voie s.c. à raison de 2 doses de 0, de 0,5, de 16,0 ou de 500  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , administrées à un intervalle de 24 heures. Tous les animaux ont été sacrifiés 6 heures après la dernière dose. L'examen des échantillons de moelle osseuse et la numération des érythrocytes polychromatiques/ normochromatiques n'ont révélé aucune augmentation des érythrocytes à micronoyau. Ce test n'a pas révélé d'effets mutagènes associés à la buséréline.

## RÉFÉRENCES

1. Adenauer H, Hellwich K. Endocrinological Treatment of Advanced Prostatic Cancer with Buserelin (HOE 766), an LHRH Analogue. Données internes de Hoechst Canada Inc., mars 86.
2. Alibhai SMH, Gogov S, Allibhai Z. Long-term side effects of androgen deprivation therapy in men with non-metastatic prostate cancer: A systematic literature review. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2006;60:201-15.
3. Bélanger A, Labrie F, Lemay A, Caron S, Raynaud JP. Inhibitory effects of a single intranasal administration of D-SER(TBU)<sup>6</sup>, des-Gly-NH<sub>2</sub><sup>10</sup> LHRH ethylamide, a potent LHRH agonist, on serum steroid levels in normal adult men. *J Steroid Biochem* 1980; 13:123-6.
4. Bergquist C, Nillius SJ, Bergh T, Skarin G, Wide L. Inhibitory effects on gonadotrophin secretion and gonadal function in men during chronic treatment with a potent stimulatory luteinizing hormone-releasing hormone analogue. *Acta Endocrinol* 1979;91:601-8.
5. Borgmann V, Hardt W, Schmidt-Gollwitzer M, Adenauer H, Nagel R. Sustained suppression of testosterone production by the luteinising hormone-releasing hormone agonist busereline in patients with advanced prostate carcinoma. *The Lancet* 15 mai 1982; 1097-9.
6. Chen AC, Petrylak DP. Complications of androgen-deprivation therapy in men with prostate cancer. *Current Urology Reports* 2005;6:210-6.
7. Dawood MY, Spellacy WN, Dmowski WP, et al. A comparison of the efficacy and safety of buserelin versus danazol in the treatment of endometriosis. *Prog Clin Biol Res* 1990;323:253-67.
8. Debruyne FMJ, Karthaus HFM, Schröder FH, de Voogt HJ, de Jong FH, Klijn JGM. Results of a Dutch phase II trial with the LHRH agonist buserelin in patients with metastatic prostatic cancer. Dans : EORTC Genitourinary Group Monograph 2, Part A: Therapeutic Principles in Metastatic Prostatic Cancer 1985;251-70.
9. Faure N, Lemay A. Inhibition of testicular androgen biosynthesis by chronic administration of a potent LHRH agonist in adult men. *Archives of Andrology* 1985;14:95-106.
10. Faure N, Lemay A, Laroche B, et al. Clinical response and safety of LHRH agonist treatment in prostatic carcinoma. LHRH and its analogues. Basic and clinical aspects. *Compte rendu du colloque international sur la LH-RH et ses analogues, du 28 au 30 juin 1984*:312-325.
11. Faure N, et al. Preliminary results on the clinical efficiency and safety of androgen inhibition by an LHRH agonist alone or combined with an anti-androgen in the treatment of prostatic carcinoma. *The Prostate* 1983;4:601.
12. Fedele L, Bianchi S, Arcaini L, Vercellini P, Candiani GB. Buserelin versus danazol in the treatment of endometriosis-associated infertility. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161(4):871-6.



13. Fedele L, Marchini M, Bianchi S, Baglioni A, Bocciolone L, Nava S. Endometrial patterns during danazol and buserelin therapy for endometriosis: Comparative structural and ultrastructural study. *Obstet Gynecol* 1990;76:79-84.
14. Heath M, Scanlon MF, Mora B, Snow MH, Gomez-Pan A, Watson MJ, Mulligan F, Hall R. The pituitary-gonadal response to the gonadotropin releasing hormone analogue D-Ser(TBU)<sup>6</sup>-des-Gly<sup>10</sup>-LHRH-ethylamide in normal men. *Clin Endocrinol* 1979;10:297- 303.
15. Henzl MR. Gonadotropin-Releasing-Hormone (GnRH) Agonists in the Management of Endometriosis: A Review. *Clin Obstet Gynecol* 1988;31(4):840-53.
16. Kiesel L, Thomas K, Tempone A, Trabant H, Widdra W, Runnebaum B. Efficacy and safety of buserelin treatment in women with endometriosis – a multicentre open-label study. *Gynecol Endocrinol* 1989;3(Suppl 2):5-19.
17. Lawrence JR, McEwen J, Pidgen AW, Robinson JD. Dose-response characteristics of D-Ser(TBU)<sup>6</sup>-des-Gly<sup>10</sup>-LHRH-ethylamide (HOE 766 – Buserelin) following intranasal administration in five healthy male volunteers. *Brit Pharmacol Soc* septembre 1981;16-8.
18. Lemay A. Buserelin vs danazol in the treatment of endometriosis: Results of an international multicentre study. *J Soc Obstet Gynecol Canada* 1989;4:30-5.
19. Lemay A., Maheux R, Huot C, Blanchet J, Faure N. Efficacy of intranasal or subcutaneous luteinizing hormone-releasing hormone agonist inhibition of ovarian function in the treatment of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158:233-6.
20. Levine GN, D'Amico AV, Berger P, et al. 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* 2010;121:833-40.
21. Marana R., Muzii L, Muscatello P, Lanzone A, Caruso A, Dell'Acqua S, Mancuso S. Gonadotrophin releasing hormone agonist (buserelin) in the treatment of endometriosis: changes in the extent of the disease and in CA 125 serum levels after 6-month therapy. *Br J Obstet Gynecol* 1990;97:1016-9.
22. Matta WH., Shaw RW, Hesp R, Evans R. Reversible trabecular bone density loss following induced hypo-oestrogenism with the GnRH analogue buserelin in premenopausal women. *Clin Endocrinol* 1988;29:45-51.
23. McKay-Hart D, Mack A, Roitt S, Bunn I. A long-term study of the effects of intermittent buserelin treatment on endometriosis and bone mineral content. Dans : Brosens I, et al., *LHRH Analogues in Gynaecology*, Parthenon Publishers Group, 1990;189-93.

24. An Open-Label Noncomparative Study of Buserelin in the Treatment of Patients with Stage C or Stage D Carcinoma of the Prostate and a Comparison with Historical Controls for Stage D<sub>2</sub> (NPCP Protocols 500 and 1300). Données internes de Hoechst Canada Inc., septembre 1986.
25. Presant CA, Soloway MS, Klioze SS, et al. Buserelin as primary therapy in advanced prostatic carcinoma. *Cancer* 1985;56:2416-9.
26. Sandow J, Jerabek-Sandow G, Krauss B, Schmidt-Gollwitzer M. Pharmacokinetics and metabolism of LHRH agonists, clinical aspects. LHRH and its analogues. Basic and clinical aspects. Compte rendu du colloque international sur la LH-RH et ses analogues, du 28 au 30 juin 1984;123-37.
27. Sandow J., Petri W. Intranasal administration of peptides. Biological activity and therapeutic efficacy. *Transnasal Systemic Medications* 1985;183-99.
28. Sandow J., von Rechenberg W, Jerzabek G, Engelbart K, Kuhl H, Fraser H. Hypothalamic-pituitary-testicular function in rats after supraphysiological doses of a highly active LHRH analogue (buserelin). *Acta Endocrinologica* 1980;94:489-97.
29. Sandow J., von Rechenberg W, Jerzabek G, Stoll W. Pituitary gonadotropin inhibition by a highly active analog of luteinizing hormone-releasing hormone. *Fertility and Sterility* 1978;30(2):205-9.
30. Sandow J., von Rechenberg W, König W, Hahn M, Jerzabek G, Fraser H. Physiological studies with active analogues of LHRH. *Compte rendu du 2<sup>e</sup> colloque européen sur les hormones hypothalamiques, Weinheim (Allemagne), 1978.*
31. Smith MR. Androgen deprivation therapy for prostate cancer: new concepts and concerns. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2007;14:247-54.
32. Trabant H., Widdra W, de Looze S. Efficacy and safety of intranasal buserelin acetate in the treatment of endometriosis: A review of six clinical trials and comparison with danazol. Dans : Chadha DR et Buttram VC, rédacteurs. *Current Concepts in Endometriosis*, New York Liss 1990;357-82.
33. Waxman JH., Hendry WF, Whitfield HN, Oliver RTD. A long term follow-up of patients with advanced prostatic cancer treated with buserelin. Dans : EORTC Genitourinary Group Monograph 2, Part A: Therapeutic Principles in Metastatic Prostatic Cancer 1985;271-7.
34. Wenderoth UK, Happ J, Krause U, Adenauer H, Jacobi GH. Endocrine studies with a gonadotropin-releasing hormone analogue to achieve withdrawal of testosterone in prostate carcinoma patients. *Eur Urol* 1982;8:343-7.
35. Wenderoth UK, Jacobi GH. Three years of experience with the GNRH-analogue busereline in 100 patients with advanced prostatic cancer. LHRH and its analogues. Basic and clinical aspects. *Compte rendu du colloque international sur la LH-RH et ses analogues, du 28 au 30 juin 1984;349-58.*

### PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

**SUPREFACT®**  
**Acétate de busérelïne**  
**Solution injectable dosée à 1 mg/mL**

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la monographie de produit publiée à la suite de l'approbation de SUPREFACT pour la vente au Canada, et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de SUPREFACT. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

#### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

##### Raisons d'utiliser ce médicament :

La solution injectable SUPREFACT est utilisée pour le traitement palliatif (pour soulager la douleur et les symptômes, mais non pour guérir la maladie) des patients atteints d'un cancer de la prostate à un stade avancé (stade D).

##### Effets de ce médicament :

L'objectif du traitement par SUPREFACT est de réduire le taux d'hormones sexuelles.

Les cellules du cancer de la prostate semblent avoir besoin de testostérone pour se développer. Habituellement, lorsque les réserves de testostérone de l'organisme sont faibles, les cellules cancéreuses rétrécissent ou cessent de grossir, ce qui peut réduire les symptômes liés à la maladie.

##### Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

- Si vous avez déjà eu une réaction allergique à l'acétate de busérelïne ou si vous êtes allergique à l'un des ingrédients qui entrent dans la composition de SUPREFACT (voir ci-dessous la section *Ingrédients non médicinaux importants*) ou de son contenant.
- Si vous n'êtes pas atteint d'un cancer de la prostate hormono-dépendant ou si vous avez subi une castration médicale.
- La solution injectable ne doit pas être utilisée pendant la grossesse et chez les femmes qui allaitent.

##### Ingrédient actif :

Acétate de busérelïne

##### Ingrédients non médicinaux importants :

Alcool benzylique, phosphate monobasique de sodium comme tampon, chlorure de sodium, hydroxyde de sodium.

##### Formes posologiques :

Chaque mL de solution aqueuse stérile pour injection contient 1 mg de busérelïne sous forme d'acétate de busérelïne.

SUPREFACT est offert en fioles multidoses de verre incolore de 10 mL contenant 5,5 mL de solution.

#### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

##### Mises en garde et précautions importantes

Le traitement par SUPREFACT doit être prescrit et pris en charge par un médecin qui connaît bien ce type de médicaments.

SUPREFACT peut provoquer :

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

Consultez votre médecin ou votre pharmacien avant d'utiliser SUPREFACT si vous présentez un des états suivants :

- Nombre peu élevé de globules rouges (anémie);
- Antécédents familiaux d'ostéoporose grave, faible densité minérale osseuse (DMO) ou prise d'un médicament qui peut causer un amincissement des os;
- Maladie du cœur, ou trouble cardiaque appelé *syndrome du QT long*;
- Hypertension artérielle (haute pression);
- Diabète (taux de sucre élevé dans le sang) : SUPREFACT peut influencer sur votre glycémie, et vous pourriez devoir vérifier votre taux de sucre sanguin plus souvent au cours du traitement par SUPREFACT;
- Asthme ou antécédents de réactions allergiques graves;
- Dépression ou antécédents de dépression.

SUPREFACT peut causer des étourdissements. Vous ne devez pas conduire d'automobile ni faire fonctionner de

machines jusqu'à ce que vous sachiez quel effet ce médicament a sur vous.

L'emploi prolongé de SUPREFACT peut causer de l'hypogonadisme (incapacité des testicules de produire de la testostérone et/ou du sperme). On ne sait pas si ce trouble disparaît à l'arrêt du traitement.

### INTERACTIONS AVEC LE MÉDICAMENT

- Les médicaments qui peuvent interagir avec SUPREFACT et causer des variations du rythme cardiaque (allongement de l'intervalle QT) comprennent les agents suivants, mais sans s'y limiter :
  - les antiarythmiques (utilisés pour traiter les anomalies du rythme cardiaque), comme la quinidine, le disopyramide, l'amiodarone, le sotalol, le dofétilide, l'ibutilide, le dronédarone, la flecaïnide, la propafénone;
  - les antipsychotiques (utilisés pour traiter les troubles mentaux), comme la chlorpromazine
  - les antidépresseurs (utilisés pour traiter la dépression), comme l'amitryptiline, la nortryptiline;
  - les opiacés, comme la méthadone;
  - les antibiotiques, comme l'érythromycine, la clarithromycine, l'azithromycine, la moxifloxacine;
  - les antipaludéens, comme la quinine;
  - les médicaments de la classe des antagonistes des récepteurs 5-HT<sub>3</sub>, comme l'ondansétron;
  - les médicaments de la classe des agonistes des récepteurs  $\beta_2$ -adrénergiques, comme le salbutamol.

Votre médecin pourra vous conseiller sur ce que vous devez faire si vous prenez l'un de ces médicaments. Il se peut aussi que votre médecin demande des tests sanguins.

- SUPREFACT peut réduire l'effet de certains médicaments utilisés pour le traitement de l'hypertension. Il est donc recommandé de surveiller régulièrement la tension artérielle des patients qui prennent ces médicaments.
- SUPREFACT peut réduire l'effet de certains médicaments utilisés pour le traitement du diabète. Il est recommandé de surveiller périodiquement la glycémie des patients souffrant de diabète.
- Si vous prenez d'autres médicaments, dites-le à votre médecin ou à votre pharmacien. Avant d'utiliser des médicaments vendus sans ordonnance ou des produits à base d'herbes médicinales, parlez à votre médecin ou à votre pharmacien afin qu'il puisse évaluer le risque

d'interaction entre ces produits et le médicament.

### UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Il est important que vous suiviez attentivement les directives de votre médecin.

Si vous devez vous donner 3 injections de SUPREFACT par jour, essayez de le faire à intervalle de 8 heures. Si vous devez vous donner une seule injection par jour, essayez de le faire à la même heure chaque jour.

#### Comment utiliser SUPREFACT

Le flacon de SUPREFACT est offert avec un capuchon de plastique qui s'enlève en exerçant une pression vers le haut avec le pouce. Ce capuchon permet de s'assurer que le flacon n'a pas été manipulé. Son retrait (le capuchon est jetable) expose la membrane de caoutchouc du flacon. Voici le mode d'emploi :

1. Lavez-vous les mains à l'eau et au savon et asséchez-les avec une serviette propre.
2. Nettoyez la membrane de caoutchouc du flacon de SUPREFACT avec un tampon imbibé d'alcool. Laissez sécher.
3. Choisissez la seringue et l'aiguille stériles et jetables qui conviennent (votre médecin ou votre pharmacien vous aidera à choisir une seringue dont le calibre et les graduations sont appropriés) et retirez-les de l'emballage stérile.
4. Tirez le piston jusqu'à ce que sa base soit au niveau du volume que vous désirez retirer du flacon (voyez les graduations sur le corps de pompe de la seringue).
5. Retirez la gaine de l'aiguille (capuchon protecteur).
6. En évitant de toucher l'aiguille, insérez-la dans le flacon au centre de la membrane de caoutchouc.
7. Poussez sur le piston de la seringue afin d'injecter la quantité d'air choisie dans le flacon.
8. Tout en laissant l'aiguille dans le flacon, inversez ce dernier à la verticale et ajustez la pointe de l'aiguille pour qu'elle soit sous la surface de la solution du flacon.
9. Aspirez la quantité requise de solution en tirant sur le piston de la seringue.

10. Retirez soigneusement du flacon l'aiguille raccordée à la seringue.
11. Choisissez le point d'injection (faites la rotation des points d'injection après en avoir parlé à votre médecin ou à votre pharmacien) et nettoyez la peau avec un tampon imbibé d'alcool.
12. Si vous le désirez, saisissez la peau entre le pouce et l'index, puis inclinez l'aiguille et enfoncez-la rapidement sous la peau aussi loin que possible.
13. Retirez le piston légèrement et, en l'absence de sang dans la seringue, enfoncez alors régulièrement le piston pour injecter la solution.
14. Après avoir terminé l'injection, placez le tampon sur le point d'injection et retirez l'aiguille. Laissez le tampon sur le point d'injection pendant quelques secondes, puis jetez-le.
15. Jetez aussi l'aiguille et la seringue dans un endroit sûr. Rangez ensuite le flacon de SUPREFACT à l'endroit choisi.

**Surdose :**

Si vous vous êtes administré une trop grande quantité de solution SUPREFACT, consultez immédiatement votre médecin ou communiquez avec le centre antipoison de votre région, ou rendez-vous à l'urgence de l'hôpital le plus près, même si vous ne présentez aucun inconfort ni signe d'empoisonnement.

**Dose oubliée :**

Si vous oubliez une injection, donnez-vous-la dès que vous le pouvez. Cependant, s'il est presque temps de prendre la dose suivante, ne vous injectez pas la dose oubliée et continuez de suivre votre horaire habituel. Ne prenez pas 2 doses à la fois.

**EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE**

L'objectif du traitement par SUPREFACT est de supprimer la sécrétion des hormones sexuelles. Il se peut donc que vous éprouviez des effets indésirables associés à cette suppression. Ainsi, vous pourrez ressentir des bouffées de chaleur et une perte de la libido (ou pulsions sexuelles).

Bien que cela se produise rarement, le traitement peut parfois aggraver l'état du malade, ce qui se traduit alors par l'apparition ou l'intensification de la douleur ou encore par une plus grande

difficulté à uriner. Si ces problèmes se manifestaient, communiquez sans délai avec votre médecin.

De la rougeur, de la démangeaison ou de l'enflure peuvent parfois survenir au point d'injection de SUPREFACT. Il est possible d'atténuer ces inconvénients en faisant la rotation des points d'injection. Si des problèmes de cette nature persistent, consultez votre médecin.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE				
Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Fréquent	Bouffées de chaleur	√		
	Perte de la libido	√		
	Impuissance	√		
	Troubles gastro-intestinaux	√		
	Démangeaisons	√		
	Gonflement anormal des seins	√		
	Réactions au point d'injection (douleur, irritation, enflure, urticaire)	√		
Peu fréquent	Intensification des signes et des symptômes de votre maladie (douleur ou plus grande difficulté à uriner)		√	
Fréquence inconnue	Modification du rythme cardiaque (allongement de l'intervalle QT). Les symptômes d'un allongement de			√

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

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
l'intervalle QT comprennent une sensation de sauter des battements cardiaques ou de battements rapides ou vigoureux, un essoufflement, une gêne au niveau de la poitrine et l'impression d'être sur le point de s'évanouir			

*Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet inattendu ressenti lors du traitement par SUPREFACT, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.*

**SIGNALEMENT DES EFFETS INDÉSIRABLES 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.healthcanada.gc.ca/medeffect](http://www.healthcanada.gc.ca/medeffect)
- 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 ON 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 MedEffect<sup>MC</sup> Canada à : [www.healthcanada.gc.ca/medeffect](http://www.healthcanada.gc.ca/medeffect).

*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.*

**COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT**

SUPREFACT (acétate de buséréline) doit être conservé à une température ambiante contrôlée se situant entre 15 et 25 °C. Il faut éviter de le congeler ou de l'exposer à des sources de chaleur. Protéger de la lumière.

N'utilisez pas SUPREFACT après la date de péremption imprimée sur l'étiquette.

Le produit peut être conservé à une température ambiante pendant 14 jours suivant son ouverture.

**TENIR LES MÉDICAMENTS HORS DE LA PORTÉE DES ENFANTS.**

## RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES

Votre médecin, votre pharmacien ou une infirmière sont les personnes les mieux placées pour vous fournir des renseignements sur votre état et votre traitement. Si vous avez d'autres questions ou préoccupations, n'hésitez pas à leur en faire part.

Ce document et la monographie complète du produit préparés pour les professionnels de santé peuvent être consultés en ligne à l'adresse [www.sanofi.ca](http://www.sanofi.ca) ou en communiquant avec sanofi-aventis Canada Inc. au 1-800-265-7927.

Ce dépliant a été rédigé par sanofi-aventis Canada Inc.

Dernière révision : 10 août 2015

### **PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR**

**SUPREFACT®**  
**Acétate de buséreléline**  
**Solution nasale dosée à 1 mg/mL**

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la monographie de produit publiée à la suite de l'approbation de SUPREFACT® pour la vente au Canada, et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de SUPREFACT. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

#### **AU SUJET DE CE MÉDICAMENT**

##### **Raisons d'utiliser ce médicament :**

La solution nasale SUPREFACT est utilisée pour le traitement palliatif (pour soulager la douleur et les symptômes, mais non pour guérir la maladie) des patients atteints d'un cancer de la prostate à un stade avancé (stade D) (**traitement d'entretien SEULEMENT**).

La solution nasale SUPREFACT est également utilisée chez les femmes pour le traitement de l'endométriose (maladie causant des douleurs prémenstruelles et des règles douloureuses).

##### **Effets de ce médicament :**

L'objectif du traitement par SUPREFACT est de réduire le taux d'hormones sexuelles.

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

Les cellules du cancer de la prostate semblent avoir besoin de testostérone pour se développer. Habituellement, lorsque les réserves de testostérone de l'organisme sont faibles, les cellules cancéreuses rétrécissent ou cessent de grossir, ce qui peut réduire les symptômes liés à la maladie.

##### **Endométriose**

Le fait de supprimer la production des hormones sexuelles peut permettre de réduire les symptômes de l'endométriose.

##### **Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :**

###### **En général**

- Si vous avez déjà eu une réaction allergique à l'acétate de buséreléline ou si vous êtes allergique à l'un des ingrédients qui entrent dans la composition de SUPREFACT (voir ci-dessous la section *Ingrédients non médicinaux importants*) ou de son contenant.

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

- Si vous n'êtes pas atteint d'un cancer de la prostate hormono-dépendant ou si vous avez subi une castration médicale.

###### **Endométriose**

- Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez.
- Si vous avez des saignements vaginaux anormaux de cause indéterminée.

##### **Ingrédient actif :**

Acétate de buséreléline

##### **Ingrédients non médicinaux importants :**

Chlorure de benzalkonium, acide citrique/citrate de sodium comme tampon, chlorure de sodium.

L'aérosol-doseur (nébuliseur) ne renferme aucun agent de propulsion.

##### **Formes posologiques :**

Chaque mL de solution aqueuse pour administration par voie nasale contient 1 mg de buséreléline sous forme d'acétate de buséreléline.

SUPREFACT est offert en flacons de verre ambré de 10 mL pour administration par voie nasale à l'aide de l'aérosol-doseur (nébuliseur).



## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Mises en garde et précautions importantes

Le traitement par SUPREFACT doit être prescrit et pris en charge par un médecin qui connaît bien ce type de médicaments.

SUPREFACT peut provoquer :

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

Consultez votre médecin ou votre pharmacien avant d'utiliser SUPREFACT si vous présentez un des états suivants :

- Nombre peu élevé de globules rouges (anémie);
- Antécédents familiaux d'ostéoporose grave, faible densité minérale osseuse (DMO) ou prise d'un médicament qui peut causer un amincissement des os;
- Maladie du cœur, ou trouble cardiaque appelé *syndrome du QT long*;
- Hypertension artérielle (haute pression);
- Diabète (taux de sucre élevé dans le sang) : SUPREFACT peut influencer sur votre glycémie et vous pourriez devoir vérifier votre taux de sucre sanguin plus souvent au cours du traitement par SUPREFACT;
- Asthme ou antécédents de réactions allergiques graves;
- Dépression ou antécédents de dépression;
- Grossesse ou intention de devenir enceinte;
- Allaitement;
- Saignements vaginaux. Le traitement par SUPREFACT entraîne l'arrêt des règles. Si vous continuez à avoir vos règles de façon régulière, consultez votre médecin. Des saignements utérins peuvent se produire si le traitement par SUPREFACT est interrompu.

Vous devez cesser de prendre des contraceptifs oraux avant d'entreprendre un traitement par SUPREFACT. Par conséquent, vous devez éviter de devenir enceinte en utilisant une méthode contraceptive non hormonale (p. ex., port du condom).

L'emploi prolongé de SUPREFACT peut causer de l'hypogonadisme (incapacité des testicules de produire de la

testostérone et/ou du sperme). On ne sait pas si ce trouble disparaît à l'arrêt du traitement.

## INTERACTIONS AVEC LE MÉDICAMENT

- Les médicaments qui peuvent interagir avec SUPREFACT et causer des variations du rythme cardiaque (allongement de l'intervalle QT) comprennent les agents suivants, mais sans s'y limiter :
  - les antiarythmiques (utilisés pour traiter les anomalies du rythme cardiaque), comme la quinidine, le disopyramide, l'amiodarone, le sotalol, le dofétilide, l'ibutilide, le dronédarone, la flecaïnide, la propafénone;
  - les antipsychotiques (utilisés pour traiter les troubles mentaux), comme la chlorpromazine
  - les antidépresseurs (utilisés pour traiter la dépression), comme l'amitryptiline, la nortryptiline;
  - les opiacés, comme la méthadone;
  - les antibiotiques, comme l'érythromycine, la clarithromycine, l'azithromycine, la moxifloxacine;
  - les antipaludéens, comme la quinine;
  - les médicaments de la classe des antagonistes des récepteurs 5-HT<sub>3</sub>, comme l'ondansétron;
  - les médicaments de la classe des agonistes des récepteurs β<sub>2</sub>-adrénergiques, comme le salbutamol.

Votre médecin pourra vous conseiller sur ce que vous devez faire si vous prenez l'un de ces médicaments. Il se peut aussi que votre médecin demande des tests sanguins.

- SUPREFACT peut réduire l'effet de certains médicaments utilisés pour le traitement de l'hypertension. Il est donc recommandé de surveiller régulièrement la tension artérielle des patients qui prennent ces médicaments.
- SUPREFACT peut réduire l'effet de certains médicaments utilisés pour le traitement du diabète. Il est recommandé de surveiller périodiquement la glycémie des patients souffrant de diabète.
- Si vous prenez d'autres médicaments, dites-le à votre médecin ou à votre pharmacien. Avant d'utiliser des médicaments vendus sans ordonnance ou des produits à base d'herbes médicinales, parlez à votre médecin ou à votre pharmacien afin qu'il puisse évaluer le risque d'interaction entre ces produits et le médicament.

## UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

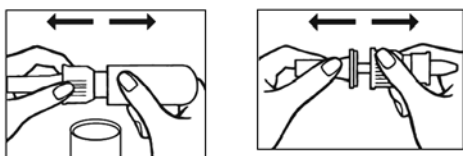
Il est important que vous suiviez attentivement les directives de votre médecin.

### Comment utiliser SUPREFACT

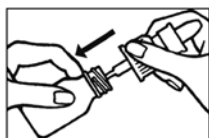
Le flacon de SUPREFACT est offert dans sa boîte avec l'aérosol-doseur (nébuliseur) à action mécanique (effet ressort). La pompe ne contient aucun agent de propulsion.

Pour administrer SUPREFACT à l'aide de cette pompe, suivez le mode d'emploi ci-dessous. Les instructions données ici ne doivent cependant pas remplacer celles du médecin.

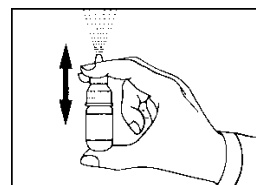
1. Lavez-vous les mains à l'eau et au savon et asséchez-les avec une serviette propre.
2. Retirez l'aérosol-doseur du contenant de plastique transparent; ôtez délicatement les capuchons protecteurs en haut et à la base du dispositif.



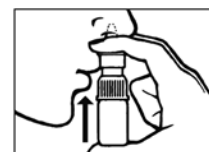
3. Sortez le flacon de SUPREFACT de la boîte. Dévissez le capuchon et jetez-le. Vissez solidement l'aérosol-doseur au flacon de verre. L'intérieur du flacon est plus étroit à la base. Cette caractéristique, ainsi que la base concave du tube du flacon, permettent à l'aérosol-doseur de continuer à fonctionner même s'il ne reste que très peu de solution (médicament) dans le flacon. N'inclinez pas le flacon lorsque vous l'utilisez.



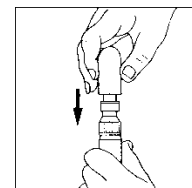
4. Avant la première application seulement, tenez le flacon surmonté de l'aérosol-doseur à la verticale et pompez à plusieurs reprises jusqu'à ce qu'un brouillard uniforme soit libéré. Il peut être nécessaire de refaire cette opération avant de réutiliser la pompe.



5. En gardant la pompe et le flacon à la verticale, placez l'ouverture de la pompe (ou injecteur) dans la narine (au besoin, se moucher avant de vaporiser SUPREFACT dans les voies nasales). Une inspiration légère par le nez assurera une distribution uniforme de SUPREFACT dans les voies nasales d'où il est absorbé. La congestion nasale n'empêche pas l'absorption ou l'emploi de SUPREFACT lorsque le produit est utilisé correctement. On recommande toutefois aux patients souffrant de congestion de se moucher vigoureusement avant d'utiliser le produit.



6. Après usage, laissez la pompe, recouverte de son capuchon protecteur, dans le flacon. Conservez le flacon à la verticale et à la température ambiante (entre 15 et 25 °C) et évitez de l'exposer à des sources de chaleur.



7. Suivez consciencieusement les conseils de votre médecin. Ne modifiez d'aucune façon le traitement avant d'en avoir d'abord parlé au médecin.

### Surdose :

Si vous vous êtes administré une trop grande quantité de solution SUPREFACT, consultez immédiatement votre médecin ou communiquez avec le centre antipoison de votre région, ou rendez-vous à l'urgence de l'hôpital le plus près, même si vous ne présentez aucun inconfort ni signe d'empoisonnement.

### Dose oubliée :

Si vous oubliez une dose, prenez-la dès que vous le pouvez.

Cependant, s'il est presque temps de prendre la dose suivante, ne vous administrez pas la dose oubliée et continuez de suivre votre horaire habituel. Ne prenez pas 2 doses à la fois.

### EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

L'objectif du traitement par SUPREFACT est de supprimer la sécrétion des hormones sexuelles. Il se peut donc que vous éprouviez des effets indésirables associés à cette suppression.

#### Cancer de la prostate

Vous pourriez ressentir des bouffées de chaleur, une impuissance et une perte de la libido (ou pulsions sexuelles). Si ces problèmes vous incommode de façon persistante, consultez votre médecin.

Des maux de tête incommodes ainsi que de l'irritation ou de la sécheresse nasale peuvent parfois survenir. Si des problèmes de cette nature persistent, consultez votre médecin.

#### Endométriose

Vous pourriez ressentir des bouffées de chaleur, une sécheresse vaginale, une ménorragie (saignements vaginaux abondants), des maux de tête et une diminution de la libido (ou pulsions sexuelles). Si ces problèmes vous incommode de façon persistante, consultez votre médecin.

Les effets indésirables suivants peuvent également se manifester : étourdissements, réaction au point d'application, dépression, labilité émotionnelle, faiblesse, nausées ou acné.

Des troubles digestifs, un gain de poids, un œdème (rétention de liquide dans les tissus), une arthralgie (douleur dans les articulations), de l'insomnie ou des douleurs aux seins peuvent également survenir.

Si des problèmes de cette nature persistent, consultez votre médecin.

Si vous constatez une intensification des signes et des symptômes de votre maladie, communiquez avec votre médecin sans délai.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE				
Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Fréquent	Bouffées de chaleur	√		
	Perte de la libido	√		
	Maux de tête	√		
	Irritation nasale	√		
	Sécheresse nasale	√		
Peu fréquent	Intensification des signes et des symptômes de votre maladie		√	
Fréquence inconnue	Modification du rythme cardiaque (allongement de l'intervalle QT). Les symptômes d'un allongement de l'intervalle QT comprennent une sensation de sauter des battements cardiaques ou de battements rapides ou vigoureux, un essoufflement, une gêne au niveau de la poitrine et l'impression d'être sur le point de s'évanouir			√

*Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet inattendu ressenti lors du traitement par*

**SUPREFACT**, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

TENIR LES MÉDICAMENTS HORS DE LA PORTÉE DES ENFANTS.

### **SIGNALEMENT DES EFFETS INDÉSIRABLES 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.healthcanada.gc.ca/medeffect](http://www.healthcanada.gc.ca/medeffect)
- 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 ON 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 MedEffect<sup>MC</sup> Canada à : [www.healthcanada.gc.ca/medeffect](http://www.healthcanada.gc.ca/medeffect).

*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.*

### **RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES**

Votre médecin, votre pharmacien ou une infirmière sont les personnes les mieux placées pour vous fournir des renseignements sur votre état et votre traitement. Si vous avez d'autres questions ou préoccupations, n'hésitez pas à leur en faire part.

Ce document et la monographie complète du produit pour les professionnels de la santé peuvent être consultés en ligne à l'adresse [www.sanofi.ca](http://www.sanofi.ca) ou en communiquant avec sanofi-aventis Canada au 1-800-265-7927.

Ce dépliant a été rédigé par sanofi-aventis Canada Inc.

Dernière révision : 10 août 2015

### **COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT**

SUPREFACT (acétate de buséreléline) doit être conservé à une température ambiante contrôlée se situant entre 15 et 25 °C.

Il faut éviter de le congeler ou de l'exposer à des sources de chaleur. Protéger de la lumière.

Le produit peut être conservé à une température ambiante pendant 5 semaines suivant son ouverture.

N'utilisez pas SUPREFACT après la date de péremption imprimée sur l'étiquette.