

# MONOGRAPHIE DU PRODUIT

**SYNAREL<sup>MC</sup>**  
**(acétate de nafaréline)**

**Solution nasale à 2 mg/mL**  
**(sous forme de nafaréline base)**

**Analogue de l'hormone de libération de la gonadotrophine (GnRH)**

Pfizer Canada Inc.  
17300, autoroute Transcanadienne  
Kirkland (Québec) H9J 2M5

Date de préparation :  
24 septembre 2003

N° de contrôle : 086876

M.C. de G.D. Searle & Co.  
Pfizer Canada Inc., licencié  
© Pfizer Canada Inc. 2003

## MONOGRAPHIE DU PRODUIT

SYNAREL<sup>MC</sup>  
(acétate de nafaréline)

Solution nasale à 2 mg/mL  
(sous forme de nafaréline base)

### CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Analogue de l'hormone de libération de la gonadotrophine (GnRH)

### MODE D'ACTION

La nafaréline est un analogue agoniste de l'hormone de libération de la gonadotrophine (GnRH). Administrée en une dose intranasale unique, la nafaréline stimule la sécrétion des gonadotrophines hypophysaires LH et FSH, entraînant une hausse subséquente de la stéroïdogénèse ovarienne. L'administration intranasale répétée inhibe la stimulation de l'hypophyse. L'administration biquotidienne de 200 µg de nafaréline sous forme de vaporisation nasale entraîne une diminution de la sécrétion des stéroïdes gonadiques vers la 4<sup>e</sup> semaine. Les tissus et les fonctions qui en dépendent deviennent donc quiescents.

**Pharmacocinétique :** La nafaréline passe rapidement de la muqueuse nasale dans la grande circulation après l'administration intranasale. La biodisponibilité relative de la nafaréline intranasale est en moyenne de 2,8 % (gamme de 1,2 à 5,6 %). Cette valeur a été déterminée par la comparaison des aires sous la courbe de la nafaréline après une dose intranasale unique de 400 µg et une dose IV de 25 µg avec ajustement pour la dose IV plus faible. L'absorption imparfaite du médicament par la muqueuse nasale explique cette faible biodisponibilité relative. Les taux plasmatiques maximaux sont atteints de 10 à 40 minutes après l'administration. Après une seule dose intranasale de 200 µg de nafaréline base, le pic de concentration plasmatique moyen de nafaréline est de 0,6 ng/mL, tandis qu'il est de 1,8 ng/mL (gamme de 1,52 à 2,0 ng/mL) après l'administration d'une dose unique de 400 µg de nafaréline base. La demi-vie sérique moyenne de la nafaréline après l'administration intranasale est de 3 heures (gamme de 2 à 4 heures).

L'effet de la rhinite ou de l'utilisation d'un décongestif topique sur Synarel (acétate de nafaréline) administré par voie intranasale n'a pas encore été déterminé avec la formulation présentement disponible.

**Usage clinique :** Dans les études cliniques contrôlées, il a été observé que des doses quotidiennes de 400 et de 800 µg de nafaréline, administrées pendant 6 mois, soulageaient les symptômes cliniques de l'endométriose (douleur pelvienne, dysménorrhée et dyspareunie) et réduisaient la taille des plaques d'endométriose, d'après la laparoscopie. L'importance clinique de la réduction des plaques d'endométriose est inconnue pour le moment. Le stade d'endométriose évalué par laparoscopie n'est pas nécessairement en corrélation avec la gravité des symptômes.

Chez 73 patientes, l'administration quotidienne de 400 µg de Synarel a provoqué une aménorrhée chez approximativement 65, 80 et 90 % des patientes après 60, 90 et 120 jours de traitement, respectivement. La plupart des autres patientes ont signalé des épisodes de saignements légers ou de saignotements. Au cours des 1<sup>er</sup>, 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> mois suivant la fin du traitement, le cycle menstruel normal a repris chez 4 %, 82 % et 100 %, respectivement, des patientes qui n'étaient pas devenues enceintes.

La répartition des patientes traitées avec 400 µg/jour, par gravité des symptômes à l'admission, à la fin du traitement et 6 mois après le traitement, est indiquée ci-dessous :

**COTATION DE LA GRAVITÉ DES SYMPTÔMES**

	<b>N</b>	<b>0 AUCUN</b>	<b>1-2 LÉGER</b>	<b>3-5 MODÉRÉ</b>	<b>6-9 GRAVE</b>
Début du traitement	73	6 (8 %)	26 (36 %)	28 (38 %)	13 (18 %)
À la fin du traitement	73	44 (60 %)	23 (32 %)	5 (7 %)	1 (1 %)
6 mois après le traitement	73	37 (51 %)	24 (33 %)	12 (16 %)	-- --

## INDICATIONS

Synarel (acétate de nafaréline) est indiqué pour l'hormonothérapie de l'endométriose, y compris le soulagement de la douleur et la réduction de la dimension et du nombre des plaques d'endométriose. L'expérience du traitement de l'endométriose avec Synarel s'est limitée à des femmes âgées de 18 ans et plus traitées pendant 6 mois. Il n'existe aucune indication selon laquelle les taux de grossesse sont accrus ou affectés par son usage.

## CONTRE-INDICATIONS

Synarel (acétate de nafaréline) ne doit pas être administré aux patientes qui :

1. sont hypersensibles à la GnRH, aux analogues agonistes de la GnRH ou à l'un des excipients de Synarel;
2. ont des hémorragies vaginales anormales non diagnostiquées;
3. sont enceintes ou peuvent le devenir au cours du traitement (voir **MISES EN GARDE**). Nous ne savons pas si Synarel cause des anomalies fœtales chez l'humain (voir les données animales sous la rubrique **TOXICOLOGIE**);
4. allaitent (voir **MISES EN GARDE**).

## MISES EN GARDE

**D'ordre général :** Des cas isolés d'aggravation de courte durée des signes et symptômes ou d'élargissement des kystes ovariens ont été rapportés pendant l'instauration du traitement avec l'acétate de nafaréline : ils sont parfois, bien que pas nécessairement, associés à la stimulation de l'hypophyse et à une augmentation initiale des taux d'hormones gonadiques circulantes. Nombre de ces manifestations, mais pas toutes, se sont produites chez des patientes présentant un syndrome des

ovaires polykystiques. Les kystes peuvent se résorber spontanément après 4 à 6 semaines de traitement environ, mais peuvent dans certains cas continuer à proliférer; l'aggravation de l'état clinique peut alors exiger l'arrêt du traitement ou le recours à la chirurgie.

**Emploi pendant la grossesse ou l'allaitement :** L'innocuité de Synarel (acétate de nafaréline) pendant la grossesse n'a pas été confirmée sur le plan clinique. La possibilité d'une grossesse doit donc être exclue avant d'entreprendre un traitement avec Synarel.

Lorsqu'il est utilisé régulièrement à la posologie recommandée, Synarel inhibe l'ovulation et interrompt les règles. La contraception n'est toutefois pas assurée par la prise de Synarel, en particulier si les patientes sautent des doses successives du médicament. Par conséquent, **LES PATIENTES DEVRAIENT AVOIR RECOURS À DES MÉTHODES DE CONTRACEPTION NON HORMONALES**. Les patientes devraient aussi être avisées de consulter leur médecin si elles croient être enceintes. Si une patiente devient enceinte pendant le traitement, le médecin doit interrompre la prise du médicament et informer la patiente des risques possibles pour le fœtus. On ne connaît pas l'effet de Synarel chez les femmes enceintes.

On ne sait pas si la nafaréline est excrétée dans le lait maternel ni, si c'est le cas, dans quelle mesure. Le cas échéant, les effets sur les enfants nourris au sein n'ont pas été déterminés et, par conséquent, Synarel ne devrait pas être administré aux mères qui allaitent.

**Emploi en pédiatrie :** L'innocuité et l'efficacité de Synarel chez les enfants n'ont pas encore été établies et, par conséquent, Synarel ne doit pas être administré aux enfants.

## PRÉCAUTIONS

### RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTES

Une notice destinée aux patientes accompagne le produit et devrait être lue attentivement avant d'entreprendre le traitement avec Synarel (acétate de nafaréline). Les patientes devraient recevoir l'information suivante :

**Menstruation :** Comme les règles devraient cesser avec les doses efficaces de Synarel, la patiente devrait aviser son médecin si des règles régulières persistent. Les patientes qui omettent des doses successives de Synarel peuvent avoir des saignements intermenstruels.

**Pendant la grossesse et l'allaitement :** Les patientes ne doivent pas utiliser Synarel si elles sont enceintes ou croient l'être, si elles allaitent, si elles souffrent d'hémorragies vaginales anormales non diagnostiquées ou si elles sont allergiques à tout composant de Synarel. On doit les informer des risques possibles pour le fœtus en cas de grossesse.

**Utilisation chez les femmes en âge de procréer :** L'innocuité du produit pendant la grossesse n'a pas été déterminée. Par conséquent, **LES PATIENTES DEVRAIENT AVOIR RECOURS À UNE MÉTHODE DE CONTRACEPTION NON HORMONALE PENDANT LE TRAITEMENT.** Les patientes devraient être avisées qu'advenant l'omission de doses successives du médicament, l'ovulation pourrait survenir et une grossesse est possible. Si une patiente devient enceinte pendant le traitement, elle doit cesser de prendre le médicament et consulter son médecin. Le médecin doit l'informer des risques possibles pour le fœtus.

**Effets indésirables :** Des effets indésirables associés à l'hypoœstrogénie provoquée par Synarel sont survenus lors des études cliniques. Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés étaient les bouffées vasomotrices (90 %), une diminution de la libido (22 %), la céphalée (19 %), la sécheresse vaginale (19 %), l'instabilité affective (15 %), l'acné (13 %), la myalgie (10 %) et la diminution de la taille des seins (10 %). Les taux d'œstrogènes sont revenus à la normale après l'arrêt du traitement, avec disparition des effets hypoœstrogéniques. Une irritation des voies nasales a été signalée par environ 10 % des patientes qui ont utilisé la nafaréline intranasale.

**Densité osseuse :** L'hypoœstrogénie provoquée par Synarel entraîne une légère diminution de la densité osseuse pendant le traitement, diminution pouvant se révéler en partie irréversible. Cette perte de densité osseuse ne devrait pas être importante pendant une période thérapeutique de 6 mois. Chez les patientes présentant des facteurs de risque élevé de déminéralisation osseuse, tels que l'usage chronique du tabac ou de l'alcool, des antécédents familiaux sérieux d'ostéoporose ou d'usage chronique de médicaments pouvant réduire la masse osseuse comme les anticonvulsivants ou les corticostéroïdes, le traitement par Synarel peut constituer un risque additionnel. Chez ces patientes, les risques et les bienfaits doivent être rigoureusement évalués avant d'instaurer un traitement. Des traitements répétés avec les analogues de l'hormone de libération de la gonadotrophine ne sont pas indiqués chez les patientes présentant des facteurs importants de risque de déminéralisation osseuse.

**Reprise du traitement :** L'innocuité de la reprise du traitement avec Synarel, de même que celle d'une prolongation du traitement au-delà de 6 mois, n'a pas été confirmée. Par conséquent, la reprise du traitement ne saurait être recommandée.

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aucune étude sur la pharmacocinétique d'interactions médicamenteuses n'a été menée avec Synarel. Cependant, en raison du fait que la nafaréline est un peptide principalement dégradé par les peptidases et non par le système enzymatique des cytochromes P-450, et du fait que sa liaison avec les protéines plasmatiques n'est que d'environ 80 % à 4 °C, on ne devrait pas craindre ces interactions.

Les patientes souffrant de rhinite intercurrente devraient consulter leur médecin avant d'utiliser un décongestif nasal topique. Si l'usage d'un tel décongestif est requis pendant le traitement avec Synarel, il doit être utilisé au moins 30 minutes après la prise de Synarel pour éviter de nuire à l'absorption du médicament. L'effet de la rhinite ou d'un décongestif topique sur l'absorption de Synarel par la muqueuse nasale reste à déterminer.

Éternuer durant ou immédiatement après la prise de Synarel peut nuire à l'absorption de l'acétate de

nafaréline. Si la patiente éternue au moment de la prise, il serait prudent de répéter l'administration.

## **INTERACTIONS AVEC LES ÉPREUVES DE LABORATOIRE**

L'administration de la nafaréline aux doses thérapeutiques provoque l'inhibition du système hypophyso-gonadique. La fonction normale est habituellement restaurée dans les 4 à 8 semaines suivant la cessation du traitement. Les résultats des épreuves diagnostiques de la fonction hypophyso-gonadique menées au cours du traitement, ainsi que dans les 8 semaines suivant l'arrêt de la médication, peuvent par conséquent être trompeurs.

## **ÉTUDES SUR LA FÉCONDITÉ**

L'usage de Synarel pendant la grossesse n'a pas été étudié. Après 6 mois de traitement avec Synarel à raison de 400 µg/jour, 56 patientes désiraient une grossesse et tentaient de devenir enceintes. À la fin des 18 mois de traitement, 17 (30 %) des patientes étaient enceintes. Dans le groupe recevant 800 µg/jour, des 48 femmes qui désiraient une grossesse, 25 (52 %) sont devenues enceintes au cours des 18 mois suivant la fin du traitement. Des accouchements à terme sont survenus chez 82 % et 68 % des femmes prenant respectivement 400 et 800 µg/jour. Tous les nouveau-nés étaient normaux à l'exception d'un garçon présentant une hydrocèle. Sa mère faisait partie du groupe à 400 µg/jour.

Les concentrations sériques d'estradiol et de gonadotrophines sont promptement revenues à la normale à l'arrêt du traitement.

## **MUTAGÉNICITÉ ET CARCINOGENICITÉ**

Comme c'est le cas avec les autres agonistes de la GnRH, des doses parentérales élevées (allant jusqu'à 100 µg/kg/jour pendant 18 mois chez des souris et jusqu'à 500 µg/kg/jour pendant 24 mois chez des rats) ont entraîné l'hyperplasie et/ou la néoplasie (sans métastase) des glandes endocrines, y compris l'hypophyse (adénome/carcinome). Les rongeurs sont particulièrement sensibles à la stimulation hormonale lors d'essais de tumorigénicité. Aucun signe de tumorigénicité n'a été signalé

chez le singe comme chez l'humain. De même, aucune indication de mutagénicité potentielle n'a été rapportée avec la nafaréline.

## RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Comme on pouvait s'y attendre avec un médicament qui abaisse les concentrations sériques d'estradiol, les réactions indésirables les plus courantes avec la nafaréline sont celles qui se rapportent à l'hypoœstrogénie.

Des études contrôlées ont été menées auprès de 203 femmes satisfaisant les critères d'admissibilité (âge moyen : 32 ans) et recevant un traitement d'une durée moyenne de 170 jours avec Synarel (acétate de nafaréline) à raison de 400 µg/jour. Les réactions indésirables le plus fréquemment signalées et attribuées au médicament sont compilées ci-dessous.

<u>RÉACTION INDÉSIRABLE</u>	<u>INCIDENCE (%)</u> <u>(n=203)</u>
<b><u>Système nerveux central</u></b>	
Céphalée	19
Instabilité affective	15
Nervosité	9
Insomnie	8
Dépression	2
Étourdissements	1
Vertige	1
Incoordination	0,5
Névrose	0,5
Transpiration abondante	0,5
<b><u>Peau et annexes</u></b>	
Acné	13
Atrophie des seins	10
Séborrhée	8
Hirsutisme	2
Sécheresse cutanée	2
Alopécie	0,5
Chloasma	0,5
Gynécomastie	0,5
Herpès simplex	0,5

Éruption maculopapuleuse 0,5

**Appareil génito-urinaire**

Sécheresse vaginale 19  
Dyspareunie 1  
Troubles menstruels 0,5  
Cystite 0,5  
Dysurie 0,5  
Incontinence urinaire 0,5  
Hémorragie vaginale 0,5

**Troubles métaboliques et nutritionnels**

Gain pondéral 8  
Oedème 8  
Perte pondérale 1

**Système musculo-squelettique**

Myalgie 10  
Arthralgie 1  
Myasthénie 0,5

**Système digestif**

Nausée 7  
Plénitude gastro-intestinale 5  
Accroissement de l'appétit 1  
Anorexie 1  
Constipation 0,5  
Diarrhée 0,5  
Gastrite 0,5  
Vomissements 0,5

**Système respiratoire**

Rhinite 10  
Épistaxis 1  
Sécheresse nasale 0,5  
Sinusite 0,5  
Changement de la voix 0,5

## **Sens**

Dysgueusie	3
Conjonctivite	1
Douleur auriculaire	0,5
Douleur oculaire	0,5

## **Organisme général**

Asthénie	1
Trouble des muqueuses	0,5

## **Système cardiovasculaire**

Bouffées vasomotrices	90,0
Palpitations	0,5

## **Autres**

Douleur mammaire	3
Diminution de la libido	22
Augmentation de la libido	1

Des symptômes évocateurs d'une sensibilité au médicament (douleur thoracique, prurit, éruption cutanée, dyspnée, urticaire, etc.) sont survenus chez environ 2 % des patientes adultes.

Lors d'autres essais cliniques et après la mise sur le marché de Synarel, on a également signalé des cas de paresthésie et de variations de la pression artérielle. Dans de très rares cas, une hémorragie utérine peut se produire.

**Modifications de la densité osseuse :** Après 6 mois de traitement avec Synarel, la densité de l'os trabéculaire de la colonne vertébrale et la masse osseuse totale de la colonne vertébrale, évaluées par tomodensitométrie quantitative, avaient diminué d'en moyenne 8,7 % et 4,3 %, respectivement, par comparaison avec les valeurs préthérapeutiques. Six mois après la fin du traitement, on a observé une récupération partielle de la densité moyenne de l'os trabéculaire ainsi que de la masse osseuse totale, qui étaient alors inférieures de 4,9 % et de 3,3 %, respectivement, par comparaison avec les valeurs préthérapeutiques. La masse osseuse totale de la colonne vertébrale, telle qu'évaluée par absorptiométrie biphotonique, avait diminué d'en moyenne 5,9 % à la fin du traitement. La masse osseuse totale moyenne de la colonne vertébrale, telle qu'évaluée de nouveau par absorptiométrie biphotonique 6 mois après la cessation du traitement, était de 1,4 % inférieure aux mesures préthérapeutiques. On a noté une diminution à peine perceptible du contenu minéral du radius distal et du second métacarpien. L'usage de Synarel pendant plus de 6 mois ou en présence d'autres facteurs de risques connus de déminéralisation osseuse peut accentuer la perte de la densité osseuse.

### **Changements des résultats des épreuves de laboratoire**

**Enzymes plasmatiques :** Un traitement de 6 mois, à raison de 400 µg/jour de Synarel, a provoqué une hausse au-delà de la limite supérieure normale de la SGOT chez 5 (3 %) des 180 patientes qui présentaient des valeurs normales au début de l'étude. Par ailleurs, des résultats d'analyse ont été obtenus après la fin du traitement pour 4 de ces patientes : la SGOT était dans les limites de la normale. En ce qui concerne la SGPT, 2 (3 %) des 68 patientes présentant des valeurs normales au début de l'étude ont indiqué une hausse supérieure à la limite normale. Dans le cas d'une patiente pour laquelle des résultats d'analyse ont été obtenus après la fin du traitement, les valeurs étaient revenues à la normale. Dix (5 %) des 182 patientes présentant des valeurs normales de phosphatase alcaline au début de l'étude ont indiqué une hausse supérieure à la limite normale à la fin du traitement. Des évaluations ont été effectuées après la fin du traitement chez 8 de ces patientes; les valeurs de 4 d'entre elles étaient dans les limites normales, celles des 4 autres dépassaient la limite normale sans toutefois être considérées significatives d'un point de vue clinique.

**Lipides** : Au moment de l'inscription à l'étude, 9 % des patientes recevant Synarel à raison de 400 µg/jour présentaient un cholestérol total supérieur à 250 mg/dL. Ces patientes avaient également une cholestérolémie supérieure à 250 mg/dL après le traitement.

Parmi celles chez qui le cholestérol total était inférieur à 250 mg/dL avant le traitement, 6 % du groupe recevant Synarel accusaient une cholestérolémie supérieure à 250 mg/dL après le traitement.

La valeur moyenne ( $\pm$  ETM) du cholestérol total avant traitement chez l'ensemble des patientes recevant Synarel était de 191,8 (4,3) mg/dL. À la fin du traitement, la valeur correspondante était de 204,5 (4,8) mg/dL. Cette augmentation par rapport à la valeur observée avant le traitement était statistiquement significative ( $p < 0,05$ ).

Les triglycérides ont dépassé la limite supérieure de 150 mg/dL chez 12 % des patientes traitées avec Synarel.

Suivant la fin du traitement, on n'a observé un taux de cholestérol-HDL anormalement bas ( $< 30$  mg/dL) chez aucune des patientes recevant Synarel; on n'a observé aucune fraction de cholestérol-LDL anormalement élevée ( $> 190$  mg/dL) chez les patientes recevant Synarel. Il n'y avait pas d'augmentation du rapport LDL/HDL chez les patientes recevant Synarel.

**Autres changements** : Dans les études comparatives, les changements suivants ont été observés chez 10 à 15 % des patientes. L'administration de Synarel a entraîné une élévation du phosphore plasmatique et de la numération des éosinophiles, ainsi qu'une diminution du calcium sérique et des leucocytes.

## SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Dans les études animales, une seule administration sous-cutanée d'une dose allant jusqu'à 60 fois la dose humaine recommandée (exprimée en  $\mu\text{g}/\text{kg}$  et sans tenir compte de la biodisponibilité) n'a causé aucune réaction indésirable. Administrée par voie orale, la nafaréline est sujette à la dégradation enzymatique dans les voies gastro-intestinales et n'est donc pas active. Aucun cas de surdosage par l'acétate de nafaréline n'est survenu dans la pratique. Pour l'instant, il n'existe aucune preuve d'effets indésirables survenus après surdosage des analogues de la GnRH.

## POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Pour le traitement de l'endométriose, la dose quotidienne recommandée de Synarel (acétate de nafaréline) est de 400  $\mu\text{g}$ , soit une vaporisation (200  $\mu\text{g}$ ) de nafaréline base dans une narine le matin et une autre dans l'autre narine le soir. Le traitement doit débuter entre le deuxième et le quatrième jour du cycle menstruel.

Il est arrivé à l'occasion que la dose quotidienne de 400  $\mu\text{g}$  ne provoque pas d'aménorrhée. Chez les patientes chez qui 400  $\mu\text{g}/\text{jour}$  n'entraînent pas d'aménorrhée après 2 mois, la dose peut être portée à 800  $\mu\text{g}/\text{jour}$ . La dose de 800  $\mu\text{g}/\text{jour}$  est administrée à raison d'une vaporisation dans chaque narine le matin et de nouveau le soir (soit 4 vaporisations/jour).

La durée recommandée du traitement est de 6 mois. L'innocuité d'une reprise de même que d'une prolongation au-delà des 6 mois du traitement avec la nafaréline n'a pas encore été établie. Cependant, si les symptômes d'endométriose récidivent et qu'un autre traitement est envisagé, il est conseillé d'évaluer préalablement la densité osseuse pour s'assurer qu'elle se situe dans les limites normales.

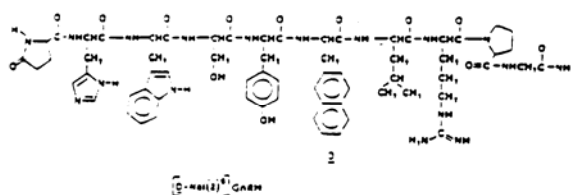
Si l'usage d'un décongestif nasal est nécessaire en cours de traitement, il faut attendre au moins 30 minutes après l'administration de Synarel pour utiliser le décongestif nasal (voir **PRÉCAUTIONS**).

À raison de 400 µg/jour, le flacon de 8 mL de Synarel assure 30 jours de traitement (environ 60 vaporisations). Si l'on accroît la dose quotidienne, il faut prescrire un plus grand nombre de flacons afin que le traitement ne soit pas interrompu.

## RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

**Nom chimique :** Acétate 5-oxo-L-prolyl-L-histidyl-L-tryptophyl-L-seryl-L-tyrosyl-3-(2-naphthyl)-D-alanyl-L-leucyl-L-arginyl-L-prolyl-glycinamide

**Formule structurelle :**



**Formule moléculaire :**  $C_{66} H_{83} N_{17} O_{13} \cdot x C_2 H_4 O_2 \cdot y H_2 O$  ( $1 \leq x \leq 2$ ;  $2 \leq y \leq 8$ )

**Poids moléculaire :** 1322,51 (décapeptide libre anhydre)

**Description :** L'acétate de nafaréline est une fine poudre amorphe blanche à blanc cassé. Il est légèrement soluble dans l'eau, très légèrement soluble dans une solution tampon de phosphate 0,02M (pH 7,58), le méthanol et l'éthanol, et pratiquement insoluble dans l'acétonitrile et le dichlorométhane. On a déterminé par voie spectrophotométrique que la constante d'ionisation apparente de l'acétate de nafaréline est de 5,93 et de 9,92, respectivement, pour les groupes histidyl et tyrosyl. La constante d'ionisation anticipée pour le groupe arginyl est de 12,48, mais elle n'a pas été mesurée indépendamment en raison de limites expérimentales.

## PRÉSENTATION

Chaque flacon de 8 mL de Synarel (acétate de nafaréline) contient une solution nasale d'acétate de nafaréline à 2 mg/mL (sous forme de nafaréline base), dans une solution de sorbitol, chlorure de benzalkonium, acide acétique glacial, hydroxyde de sodium ou acide chlorhydrique pour en ajuster le pH, et eau purifiée. Chaque flacon est accompagné d'une pompe doseur, d'un capuchon ainsi que d'une notice de renseignements pour la patiente.

Après amorçage de la pompe à vaporiser, chaque vaporisation libère environ 100 µL de vaporisation en gouttelettes renfermant environ 200 µg de nafaréline base. Chaque flacon de 8 mL devrait fournir au moins 60 vaporisations.

Entreposez en position verticale entre 15 et 25 °C, Protéger de la lumière et du gel.

## RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTES

Solution nasale SYNAREL<sup>®</sup> (acétate de nafaréline) à 2 mg/mL (sous forme de nafaréline base).

### INTRODUCTION

Votre médecin vous a prescrit la solution nasale SYNAREL pour soulager vos symptômes d'endométriose. La présente notice d'accompagnement vise deux objectifs :

- 1) passer en revue l'information sur SYNAREL que votre médecin vous a donnée; et
- 2) vous renseigner sur la façon appropriée d'utiliser SYNAREL.

Veillez lire cette notice attentivement. Nous vous invitons à consulter votre médecin si vous avez encore des questions après votre lecture ou si vous désirez des renseignements supplémentaires durant votre traitement par SYNAREL.

SYNAREL est utilisé pour soulager les symptômes de l'endométriose. On appelle endomètre la muqueuse qui tapisse l'utérus. Une partie de cette muqueuse est expulsée pendant la menstruation. Dans l'endométriose, le tissu endométrial croît aussi à l'extérieur de l'utérus et, comme le tissu endométrial normal, il peut saigner pendant le cycle menstruel. C'est en partie cette activité mensuelle qui est à l'origine des symptômes que vous éprouvez. La plupart du temps, ce tissu endométrial étranger est décelé autour de l'utérus, des ovaires, de l'intestin et des autres organes du bassin. Bien que certaines femmes souffrant d'endométriose n'éprouvent aucun symptôme, de nombreuses autres femmes ont des problèmes tels que des crampes menstruelles aiguës, des relations sexuelles douloureuses, des douleurs lombaires et des douleurs à la défécation.

Le tissu endométrial réagit aux sollicitations hormonales, en particulier à celles des œstrogènes produits par les ovaires. Lorsque les taux œstrogéniques sont faibles, le tissu endométrial s'atrophie (et peut même disparaître) et les symptômes d'endométriose s'atténuent. SYNAREL inhibe temporairement la production d'œstrogènes et procure un soulagement temporaire des symptômes d'endométriose.

### **RENSEIGNEMENTS IMPORTANTS SUR SYNAREL**

1. Vous ne devez **PAS** prendre SYNAREL si :
  - vous êtes enceinte;
  - vous allaitez;
  - vous avez des saignements vaginaux anormaux dont la cause n'a pas été évaluée par votre médecin;
  - vous êtes allergique à l'un ou à plusieurs des ingrédients de SYNAREL (nafaréline base, chlorure de benzalkonium, acide acétique, hydroxyde de sodium, acide chlorhydrique, sorbitol, eau distillée).
  
2. SYNAREL est un médicament d'ordonnance qui doit être utilisé selon les instructions de votre médecin. SYNAREL est disponible en vaporisateur nasal spécial qui délivre une quantité mesurée de médicament. Pour être efficace, SYNAREL doit être pris tous les jours, deux fois par jour, pendant toute la durée du traitement.
  
3. Il est important d'avoir recours à une méthode contraceptive non hormonale (comme le diaphragme avec une gelée contraceptive, un stérilet, un condom) pendant le traitement par SYNAREL. **Vous ne devez pas prendre de contraceptifs oraux pendant que vous prenez SYNAREL.** Si vous omettez plusieurs doses successives de SYNAREL et n'avez pas eu recours à l'un des moyens de contraception énumérés ci-dessus, un ovule pourrait être libéré par un ovaire (ovulation) et vous pourriez devenir enceinte. Dans ce cas, vous devez consulter votre médecin afin de vous assurer que vous n'êtes pas enceinte. SYNAREL n'a encore jamais été administré à une femme enceinte.

4. Il est possible que des saignements vaginaux (souvent appelés saignements intermenstruels) surviennent pendant les 2 premiers mois d'utilisation de SYNAREL. Cela peut aussi se produire si vous omettez une ou plusieurs doses de SYNAREL.
  
5. Puisque SYNAREL agit par réduction de la production d'œstrogène, vous pourriez ressentir certains des changements qui surviennent normalement au moment de la ménopause, période à laquelle la production d'œstrogène diminue naturellement. L'œstrogène est une hormone féminine produite par les ovaires. Vous éprouverez d'abord une diminution du flux menstruel, puis vos menstruations cesseront tout à fait. Si vos règles persistent après 2 mois de traitement, informez-en votre médecin. Parmi les autres changements causés par la diminution du taux d'œstrogène, notons les bouffées de chaleur, la sécheresse vaginale, les maux de tête, les changements d'humeur et une diminution de l'appétit sexuel. Certaines patientes peuvent aussi avoir de l'acné, des douleurs musculaires, une diminution de la taille des seins ainsi qu'une irritation des tissus internes du nez. Ces symptômes devraient toutefois disparaître à la cessation du traitement.
  
6. Chez environ 0,2 % des patientes adultes prenant SYNAREL, des symptômes suggérant une sensibilité au médicament, tels qu'essoufflement, douleur thoracique, urticaire, éruptions et prurit, peuvent survenir. Si vous éprouvez l'un de ces symptômes, cessez de prendre SYNAREL et communiquez immédiatement avec votre médecin.
  
7. Lorsque vous prenez SYNAREL, vos taux d'œstrogène sont faibles, ce qui pourrait occasionner une légère décalcification qui pourrait n'être qu'en partie réversible. Cependant, cette légère perte des minéraux des os ne devrait pas être importante pendant un traitement de six mois.

Certains états peuvent accroître le risque d'amincissement des os lorsque vous prenez un médicament comme SYNAREL.

Ce sont :

- des antécédents familiaux d'ostéoporose grave (amincissement des os avec fractures);

- la prise d'autres médicaments qui peuvent aussi causer une déminéralisation des os.

Vous devez discuter avec votre médecin de la possibilité d'ostéoporose ou d'amincissement des os avant d'entreprendre le traitement par SYNAREL. Vous devez aussi savoir que des traitements répétés ne sont pas recommandés car ils peuvent vous exposer à un risque accru d'amincissement des os, en particulier si vous avez les conditions énumérées ci-dessus.

8. Pendant les essais cliniques avec SYNAREL, la menstruation a habituellement recommencé dans les 2 à 3 mois suivant l'arrêt de la prise du médicament.

La distribution des patientes traitées par 400 µg/jour, selon la gravité des symptômes à l'admission, à la fin du traitement et 6 mois après le traitement était la suivante :

**COTATION DE LA GRAVITÉ DES SYMPTÔMES**

	N	0 AUCUN	1-2 LÉGER	3-5 MODÉRÉ	6-9 GRAVE
À l'admission	73	6 (8 %)	26 (36 %)	28 (38 %)	13 (18 %)
À la fin du traitement	73	44 (60 %)	23 (32 %)	5 (7 %)	1 (1 %)
6 mois après le traitement	73	37 (51 %)	24 (33 %)	12 (16 %)	-- --

9. La sécurité d'un second traitement par SYNAREL n'a pas encore été établie, et par conséquent, un deuxième cycle de traitement ne peut être recommandé.
10. Vous pouvez utiliser un décongestif nasal pendant le traitement par SYNAREL si vous suivez les quelques simples conseils suivants. Utilisez d'abord SYNAREL. Attendez ensuite au moins 30 minutes avant d'utiliser le décongestif nasal.

## Utilisation appropriée de SYNAREL :

1. Lorsque vous commencez à utiliser SYNAREL, vous devriez prendre votre première dose entre la 2<sup>e</sup> et la 4<sup>e</sup> journée suivant le début de vos menstruations. Ensuite, vous continuez à prendre SYNAREL chaque jour, tel qu'il a été prescrit.

### **N'OMETTEZ AUCUNE DOSE**

2. À moins d'instructions spéciales de votre médecin, suivez les étapes ci-après pour la prise de SYNAREL **DEUX FOIS PAR JOUR**, à intervalles d'environ 12 heures :
  - une vaporisation le matin dans une narine (p. ex., à 7 heures); et
  - une vaporisation le soir dans l'autre narine (p. ex., à 19 heures).

À moins d'avis contraire du médecin, le traitement dure habituellement 6 mois.

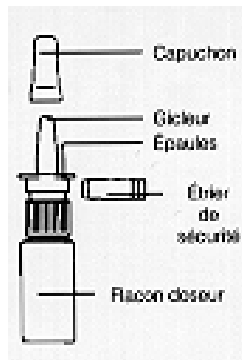
3. Comme il est très important que vous n'omettiez aucune dose de SYNAREL, voici quelques suggestions pour vous aider à ne pas oublier de prendre votre médicament :
  - Conservez votre SYNAREL dans un endroit où vous le verrez le matin et le soir -- près de votre brosse à dents par exemple.
  - Notez chacune de vos doses sur un calendrier.
  - Indiquez sur votre calendrier la date à laquelle vous commencez un nouveau flacon de SYNAREL. Vous pouvez aussi noter cette date sur le flacon même. Assurez-vous de renouveler votre ordonnance avant de finir votre flacon pour toujours avoir un nouveau flacon sous la main.

4. Ne pas utiliser un flacon de SYNAREL au delà de la date indiquée sur le contenant. Le flacon de 8 mL contient assez de solution pour 60 vaporisations, donc suffisamment de médicament pour 30 jours à raison de 2 vaporisations/jour. Après le nombre de vaporisations

indiqué, il pourrait rester une petite quantité de liquide dans le flacon. Ne tentez pas d'utiliser ce liquide restant car vous pourriez obtenir une dose insuffisante, ce qui nuirait à l'efficacité du traitement. Jetez le flacon terminé; ne le réutilisez pas.

5. Si le médecin augmente votre dose quotidienne de SYNAREL, votre flacon ne durera pas 30 jours comme prévu. Veuillez discuter de cette question avec votre médecin afin de vous assurer d'avoir suffisamment de médicament pour compléter sans interruption votre traitement par SYNAREL.

### UTILISATION DU VAPORISATEUR NASAL SYNAREL



**Pour amorcer la pompe :**

**ATTENTION : Évitez de respirer la vaporisation pendant l'amorçage.**

Avant d'utiliser un vaporisateur nasal SYNAREL **pour la première fois**, vous devez amorcer la pompe en procédant de la façon suivante :

1. Enlevez le petit étrier de sécurité ainsi que le capuchon en plastique.



2. Placez deux doigts sur les « épaules » du vaporisateur et votre pouce sous le flacon.



3. Dirigez le gicleur vers l'extérieur et appuyez 7 à 10 fois sur le vaporisateur avec votre pouce, fermement et rapidement, jusqu'à ce qu'une fine vaporisation apparaisse. Généralement, cela se produit après environ 7 poussées.
4. La pompe est alors amorcée. Cet amorçage ne doit se faire qu'à la première utilisation d'un nouveau flacon de SYNAREL. Si vous amorcez la pompe à chaque utilisation, vous gaspillez du médicament et vous n'en aurez pas suffisamment pour le nombre de vaporisations indiqué sur le flacon.

### **Conseils importants sur l'utilisation de SYNAREL :**

1. Votre pompe doit produire un fin nuage, qui ne peut être produit que par un pompage rapide et ferme. Si vous obtenez un mince jet de liquide plutôt qu'un fin nuage, SYNAREL peut ne pas avoir toute son efficacité et vous devez consulter votre pharmacien.
2. **N'ESSAYEZ PAS D'ÉLARGIR L'ORIFICE DU VAPORISATEUR.** Sinon, vous ne recevrez pas la dose appropriée de SYNAREL
3. La pompe est faite pour donner seulement une quantité fixe de médicament, quelle que soit la force avec laquelle vous poussez.

**Pour utiliser SYNAREL :**

1. Mouchez-vous doucement pour dégager les deux narines avant d'utiliser le vaporisateur.



2. Enlevez l'étrier de sécurité, ainsi que le capuchon.



3. Penchez légèrement la tête et introduisez l'extrémité du vaporisateur dans une narine (pas trop profondément). Dirigez le gicleur vers L'ARRIÈRE et vers LA PAROI EXTERNE de la narine.



4. Bouchez l'autre narine avec le doigt.



5. Appuyez UNIFORMÉMENT sur les deux « épaulés » du vaporisateur, puis appuyer UNE FOIS, RAPIDEMENT ET FERMEMENT, tout en inspirant légèrement.



6. Retirez le vaporisateur et renversez la tête pendant quelques secondes afin de permettre à la vaporisation de passer dans l'arrière nez.
7. Ne vaporisez pas dans l'autre narine, à moins que votre médecin ne vous ait indiqué de le faire.
8. Essuyez le gicleur à l'aide d'un mouchoir de papier ou d'un linge doux après chaque utilisation. Replacez l'étrier de sécurité et le capuchon sur le vaporisateur.



### **Pour nettoyer la pompe :**

1. Assurez-vous de nettoyer le gicleur après chaque utilisation, sinon le gicleur risque de se boucher et de ne pas produire la dose correcte.
2. Tenez le flacon en position horizontale. Rincez le bout du vaporisateur à l'eau chaude tout en l'essuyant avec le bout du doigt ou avec un linge doux pendant 15 secondes.
3. Asséchez le gicleur à l'aide d'un linge doux ou d'un mouchoir de papier. Remplacez l'étrier de sécurité et le capuchon sur le vaporisateur.
4. **N'ESSAYEZ PAS DE NETTOYER LE GICLEUR À L'AIDE D'UN OBJET POINTU, NI DE DÉMONTER LA POMPE.**

### **RAPPEL IMPORTANT**

**POUR ÊTRE EFFICACE, LE TRAITEMENT PAR SYNAREL NE DOIT PAS ÊTRE INTERROMPU -- NE SAUTEZ PAS DE DOSES.** Assurez-vous d'utiliser SYNAREL une fois le matin et une fois le soir. Notez la date à laquelle vous commencez votre traitement pour pouvoir renouveler votre ordonnance assez tôt. De cette façon, vous suivrez régulièrement votre traitement sans sauter de doses.

GARDER HORS DE LA PORTÉE DES ENFANTS. Si une personne autre que la patiente est exposée à ce médicament, consulter un médecin.

### **ENTREPOSAGE**

Entreposer le flacon en position verticale entre 15 et 25 °C. Protéger de la lumière et du gel.

## PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### PHARMACOCINÉTIQUE

**Études de biodisponibilité :** La biodisponibilité générale de l'acétate de nafaréline a été évaluée chez 15 femmes. La biodisponibilité absolue de la nafaréline intranasale (IN), déterminée en comparant les surfaces sous la courbe de la nafaréline après des doses uniques de 400 µg IN et de 25 µg IV et corrigée pour la dose IV plus faible, était en moyenne de 2,8 % (extrêmes de 1,2 et 5,6 %). La  $T_{1/2}$  sérique pour la nafaréline IN était en moyenne de 4,4 h et la  $T_{max}$  était en moyenne de 18 min (extrêmes de 5 et 40 min). La  $T_{1/2}$  sérique pour la nafaréline IV était en moyenne de 3,9 h (extrêmes de 2,2 et 7,8 h). La clairance de l'organisme était en moyenne de 0,93 mL/min/kg et le volume de distribution ( $Vd\beta$ ) de 0,31 L/kg. La pharmacocinétique de la nafaréline administrée par voies IN, SC et IV est résumée ci-dessous.

Pharmacocinétique d'une dose unique de nafaréline <sup>1</sup>			
Voie et dose (µg)	Intranasale (400)	Sous-cutanée (400)	Intraveineuse (25)
$T_{max}$ (min)	18 ± 8	84,4 ± 67,9	2 ± 0
$C_{max}$ (ng/mL)	2,0 ± 1,3	9,9 ± 3,2	8,2 ± 2,1
$T_{1/2}$ (h)	4,4 ± 1,8	4,6 ± 1,4	3,9 ± 1,4
SSC (ng/mL.h) <sup>2</sup>	4,1 ± 1,8	59,8 ± 9,3	7,9 ± 1,5
Biodisponibilité (%) <sup>3</sup>	2,8 ± 1,2	79,5 ± 14,3	100
Clairance (mL/min/kg)	ND <sup>4</sup>	ND	0,9 ± 0,2
$Vd\beta$ (L/kg) <sup>5</sup>	ND	ND	0,3 ± 0,1
Sexe	F	M	F

<sup>1</sup> Toutes les valeurs sont des moyennes ± ÉT. Nafaréline quantifiée sous forme de base libre.

<sup>2</sup> Surface sous la courbe : 0-.

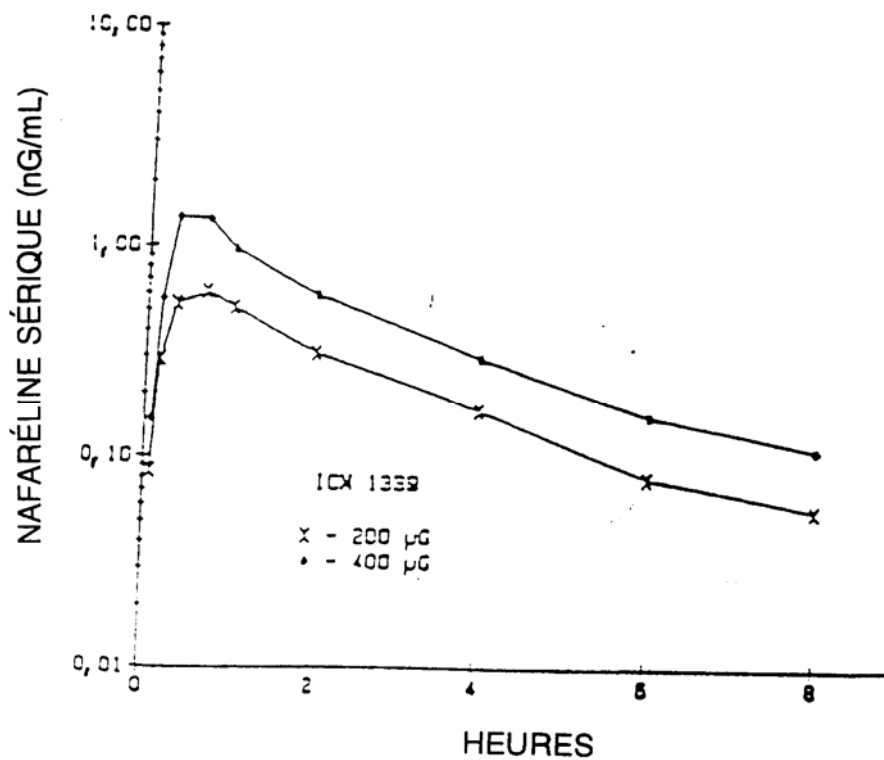
<sup>3</sup> Biodisponibilité générale par rapport à la voie IV.

<sup>4</sup> ND : non déterminé.

<sup>5</sup> Volume de distribution.

### **Rapport proportionnel entre des doses uniques de 200 µg et de 400 µg :**

Douze femmes ont reçu des doses de 200 µg et de 400 µg de nafaréline par voie IN (Figure 1). La dose de 200 µg a été administrée sous forme d'une vaporisation de 100 µL dans une narine, alors que celle de 400 µg a été administrée sous forme d'une vaporisation de 100 µL dans chaque narine. La  $C_{max}$  était environ deux fois plus élevée avec la dose de 400 µg qu'avec celle de 200 µg (1,52 et 0,63 ng/mL, respectivement). Pareillement, la SSC totale était environ deux fois plus élevée après la dose de 400 µg (3,86 ng/mL.h) qu'après la dose de 200 µg (1,94 ng/mL.h). La  $T_{1/2}$  sérique était similaire après les deux doses (2,2 h avec 200 µg et 2,31 h avec 400 µg). Ces données démontrent une pharmacocinétique proportionnelle à la dose pour la nafaréline IN sur toute la gamme de doses utilisées pour les études d'efficacité dans l'endométriose.



**Figure 1.** Taux sériques de nafaréline obtenus après des doses uniques de 200 µg et de 400 µg IN. Les valeurs sont les moyennes de 12 femmes. Une vaporisation avec la pompe à 100 µL a administré 87 % de la dose cible de 200 µg; deux vaporisations avec la pompe à 100 µL ont administré 85 % de la dose cible de 400 µg. Dans la formule à l'étude, la nafaréline a été quantifiée sous forme de base libre.

**Cinétique en cas de doses multiples :** On a évalué la cinétique de doses multiples de nafaréline (200 µg/jour et 400 µg/jour), administrées toutes les 12 heures pendant 8, 15 et 22 jours. La nafaréline ne s'est pas accumulée dans le sérum après l'administration IN répétée et rien n'a indiqué que l'absorption nasale variait pendant cette période.

**Excrétion et métabolisme :** L'excrétion et le métabolisme de la nafaréline ont été étudiés après administration de nafaréline marquée au carbone-14 à des hommes. Après une injection unique SC, à trois hommes, de 216 µg de nafaréline (quantifiée sous forme de nafaréline base libre) et renfermant 8,2 µCi de nafaréline marquée, on a retrouvé la radioactivité dans l'urine et les selles. Après 7 jours, 52 %, 55 % et 44 % de la radioactivité administrée ont été retrouvés dans l'urine, et 36 %, 18 % et 44 % dans les selles.

Les six principaux métabolites radioactifs de la nafaréline retrouvés dans l'urine étaient l'amide 6-10 pentapeptide (D(2)-Nal-Leu-Arg-Pro-GlyNH<sub>2</sub>), l'amide 5-10 hexapeptide (Tyr-D(2)-Nal-Leu-Arg-Pro-GlyNH<sub>2</sub>), le 6-7 dipeptide (D(2)-Nal-Leu-OH), le 5-7 tripeptide (Tyr-D(2)-Nal-Leu-OH), la naphthylalanine et l'acide 2-naphthylacétique. L'amide 5-10 hexapeptide était le métabolite le plus abondant et représentait 21,8 % de la radioactivité totale éliminée dans l'urine en 2 jours. Les six métabolites, plus la nafaréline, représentaient environ 85 % de la radioactivité dans l'urine, soit environ 36 % de la radioactivité administrée. Les profils métaboliques de la nafaréline chez les humains, les singes et les rats sont résumés ci-dessous.

**COMPARAISON DU PROFIL MÉTABOLIQUE DE L'ACÉTATE DE NAFARÉLINE MARQUÉE CHEZ LES HUMAINS, LES SINGES ET LES RATS**

Métabolite	% de radioactivité dans la dose			
	Sujet humain (urine 0-2d)	Singe Rhésus (urine 0-4d)	Rat (urine 0-3d)	Rat (bile 0-1d)
Naphthylalanine	8,3 ± 2,1	4,2 ± 2,0	1,0	0
Amide 6-10 pentapeptide	4,1 ± 1,0	11,3 ± 8,7	0,5	0
6-7 dipeptide	7,4 ± 0,8	8,6 ± 4,1	1,4	3,1
Amide 5-10 hexapeptide	9,1 ± 0,7	9,3 ± 4,2	2,1	27,7
Acide 2-naphthylacétique	1,2 ± 0,3	12,2 ± 2,6	0,1	0
5-7 tripeptide	2,7 ± 0,4	1,9 ± 0,8	0,7	5,2
1-7 heptapeptide	0	0	0,1	8,8
1-9 nonapeptide	0	0	0	7,8
Nafaréline	2,8 ± 0,4	2,7 ± 2,8	0	12,6
Total recouvré	35,6 ± 3,0	50,2 ± 23,0	5,9	65,2

L'activité des métabolites et le métabolisme de la nafaréline administrée par voie intranasale n'ont pas été étudiés.

**Interactions médicamenteuses :** Comme seulement 80 % de la nafaréline circulante se fixe aux protéines du plasma, on n'anticipe pas que le déplacement partiel par un médicament administré de façon concomitante entraînerait des problèmes cliniques.

La nafaréline risque peu d'influencer les caractéristiques de fixation aux protéines du plasma d'autres médicaments administrés de façon concomitante en raison de la faible dose de nafaréline (400 µg/jour, sous forme de base libre) recommandée en usage clinique. Comme la nafaréline est dégradée essentiellement par les peptidases et non pas par le système enzymatique d'oxydation des

cytochromes P-450, on ne s'attend pas non plus à ce que la nafaréline entraîne des interactions avec les médicaments oxydés par le système enzymatique des cytochromes P-450.

**Cinétique de la nafaréline chez les insuffisants rénaux ou hépatiques :** Une quantité très limitée (seulement 3 % environ) de nafaréline est excrétée sous forme inchangée par les reins. Les principaux métabolites urinaires sont des fragments peptidiques sans activité agoniste sur la GnRH. On ne pense donc pas qu'une atteinte même modérée de la fonction rénale influence de façon significative la clairance totale de la nafaréline de l'organisme. Des expériences réalisées avec des homogénats de foie, de reins et d'hypophyse de rats ont démontré que ces tissus possèdent des enzymes qui dégradent la nafaréline. Il est donc probable que la nafaréline soit dégradée par les peptidases présentes dans de nombreux tissus. Son métabolisme n'est donc pas assuré uniquement par le foie et une atteinte de la fonction hépatique ne devrait pas influencer la clairance de la nafaréline à un degré cliniquement significatif.

**Effets de la rhinite et de la prise d'un décongestif nasal topique sur l'absorption nasale :**

L'absorption de la nafaréline administrée par voie intranasale pourrait être influencée par une altération de la muqueuse nasale. Douze hommes atteints de rhinite non saisonnière symptomatique et 17 hommes présentant une muqueuse nasale normale ont reçu 300 µg de nafaréline IN (formulation renforcée de glycocholate). L'absorption du médicament a été légèrement augmentée chez les hommes atteints de rhinite, comme l'a révélé la SSC (11,9 ng/mL.h chez les hommes atteints de rhinite par comparaison avec 7,0 à 10,0 ng/mL.h chez les hommes à la muqueuse normale). On a également évalué l'effet de l'administration antérieure d'un vasoconstricteur nasal (Nafrin, chlorhydrate d'oxymétazoline) sur l'absorption de la nafaréline IN. La  $T_{max}$  et la  $T_{1/2}$  sérique n'ont pas été altérées. La  $C_{max}$  et la SSC de la nafaréline étaient nettement réduites quand on a administré le décongestif 30 minutes avant la nafaréline. L'absorption de la nafaréline chez les hommes atteints de rhinite après administration du décongestif restait cependant similaire à celle observée chez les sujets à la muqueuse nasale normale.

On pense que cela est dû à l'augmentation de l'absorption liée à la rhinite qui vient compenser l'effet inhibiteur du décongestif sur l'absorption.

## PHARMACODYNAMIQUE

On a étudié les effets d'une dose unique de 500 µg de nafaréline IN sur la sécrétion de LH chez 6 femmes qui avaient subi une hystérectomie. Quatre d'entre elles ont également reçu par la suite des doses uniques de 250, 125 et 62,5 µg par voie IN à des intervalles plus ou moins hebdomadaires. Après l'administration de la dose de 500 µg de nafaréline IN, les concentrations sériques de LH ont augmenté à des pics de 5 à 40 fois plus élevés que les niveaux préthérapeutiques. Les niveaux sériques de LH ont également augmenté après chacune des doses plus faibles chez au moins 3 des 4 femmes. On n'a toutefois pas décelé la nafaréline dans le sérum des femmes qui ont reçu la dose de 62,5 µg, ce qui indique que l'analogue était extrêmement puissant étant donné que des concentrations très faibles (<50 pg/mL) suffisaient pour stimuler la sécrétion de LH. Point particulièrement important, cette étude a démontré que l'administration nasale de nafaréline pouvait convenir aux applications cliniques.

### **Réponses de la gonadotrophine et des ovaires à la suite de l'administration de nafaréline**

**intranasale pendant 90 ou 180 jours :** Quinze volontaires en bonne santé ont participé à une étude parallèle, non randomisée, sans insu et unicentrique. Cet essai visait à étudier l'inhibition de l'ovulation (partie A). Neuf autres femmes atteintes d'endométriose ont été inscrites à la partie B de l'essai qui étudiait la réponse de la gonadotrophine et des ovaires. Quatre doses de nafaréline IN (formulée à trois concentrations différentes) ont été utilisées. Les volontaires de la partie A de l'étude ont reçu la nafaréline une fois par jour à des doses (exprimées en sel d'acétate) de 125 µg (0,625 mg/mL de vaporisation), 250 µg (1,25 mg/mL de vaporisation) ou 500 µg (2,5 mg/mL de vaporisation) pendant 3 mois. Les femmes participant à la partie B ont reçu des doses (exprimées en sel d'acétate) de 500 µg (2,5 mg/mL de vaporisation) de nafaréline deux fois par jour pendant 6 mois. Une dose de 500 µg d'acétate de nafaréline correspond à une dose de 400 µg de nafaréline base.

Chez toutes les femmes recevant la nafaréline une fois par jour, on n'a noté qu'une faible désensibilisation des gonadotrophines hypophysaires ou une désensibilisation irrégulière. De façon générale, on a noté une augmentation marquée et aiguë des taux de gonadotrophine sérique après chaque dose de nafaréline, atteignant son pic 2 à 4 heures après l'administration. Dans la plupart des cas, la libération aiguë de LH et de FSH a entraîné une augmentation similaire, mais quelque peu retardée, des concentrations sériques de E<sub>2</sub>. Bien qu'il n'y ait eu qu'une désensibilisation

hypophysaire partielle, on a observé certains changements proportionnels à la dose au niveau de la fonction ovarienne. Les concentrations moyennes d'E<sub>2</sub> pendant le troisième mois de traitement étaient soit comparables aux valeurs préthérapeutiques (avec les doses de 125 et de 250 µg), soit inférieures à ces valeurs (avec la dose de 500 µg).

Les réponses hypophysaires à 1 000 µg de nafaréline (500 µg deux fois par jour) ont été très différentes. On a noté une baisse faible mais significative des taux de sécrétion basale de LH et de FSH. De plus, il y avait une désensibilisation presque complète des gonadotrophines hypophysaires avec des augmentations faibles et irrégulières des taux sériques de LH et de FSH en réponse à l'administration du médicament. Après quatre semaines de traitement, les concentrations basales moyennes d'E<sub>2</sub> étaient tombées à moins de 30 pg/mL.

Les effets de l'administration de nafaréline sur la fonction ovarienne ovulatoire étaient proportionnels à la dose. L'inhibition de l'ovulation était liée au degré d'inhibition de la sécrétion d'estradiol. Chez les femmes chez qui la sécrétion d'E<sub>2</sub> était inhibée (c'est-à-dire les femmes recevant 1 000 µg de nafaréline/jour), l'ovulation était inhibée de façon fiable. Le symptôme le plus souvent mentionné par les femmes recevant la nafaréline, les bouffées de chaleur, était dû à l'état d'hypoœstrogénie. Ce symptôme a été signalé par une femme de chacun des groupes recevant 125, 250 et 500 µg/jour et par toutes les femmes recevant 1 000 µg/jour.

### **Effets de l'administration de 500 µg d'acétate de nafaréline toutes les 12 heures sur**

**l'endométriose** : Les effets d'un traitement par la nafaréline sur les symptômes et la sévérité de l'endométriose (mesurés selon le système d'évaluation de l'American Fertility Society) ont été évalués chez les patientes participant à la partie B de l'étude clinique décrite ci-dessus. Les expérimentateurs ont noté une amélioration significative des symptômes et des paramètres physiques. Le score de sévérité moyenne de la maladie (un score tenant compte de la sévérité de la douleur pelvienne, de la dyspareunie, de la dysménorrhée et des paramètres physiques de la sensibilité et de l'induration pelviennes) est passé de 6,0 avant le traitement à 2,5 après le traitement (p=0,004). Pareillement, l'étendue de la maladie organique, telle qu'évaluée par la laparoscopie ou la laparotomie avant et après le traitement, est passée de 14,5 à 9,0 (p=0,003).

**Réponses de la gonadotrophine et des ovaires à des doses de 125 ou de 250 µg de nafaréline, administrées pendant 6 mois en vaporisations intranasales quotidiennes :** Quarante-neuf

femmes en bonne santé ont été inscrites à la dernière étude de pharmacologie clinique, une étude sans insu, randomisée et se déroulant dans deux centres. Quarante-deux femmes ont participé à l'étude jusqu'à sa complétion.

Chez les femmes recevant 125 µg de nafaréline par jour, les concentrations basales mensuelles moyennes d'E<sub>2</sub> ne sont jamais tombées en dessous des valeurs normales pour la phase folliculaire et variaient d'environ 50 à 75 pg/mL après le premier mois d'administration de la nafaréline. Chez les femmes qui ont reçu 250 µg de nafaréline par jour, les taux sériques d'E<sub>2</sub> ont été réduits chez un bon nombre des sujets et les valeurs basales mensuelles moyennes étaient d'environ 25 pg/mL après le premier mois de traitement. Chez les femmes qui recevaient 125 µg/jour, les taux d'E<sub>2</sub> ont augmenté de façon aiguë en réponse à la nafaréline, pendant tout le traitement. Chez les femmes qui recevaient 250 µg de nafaréline, les réponses aiguës étaient émoussées mais toujours notables même après 180 jours de traitement. Les augmentations aiguës des taux sériques d'E<sub>2</sub> résultaient d'augmentations passagères des taux sériques de LH et de FSH. Dans tous les groupes de traitement, les gonadotrophines hypophysaires n'étaient que partiellement désensibilisées à l'action agoniste de la nafaréline.

La capacité de la nafaréline à inhiber l'ovulation était également proportionnelle à la dose. L'ovulation a ainsi été inhibée pendant 98 % des 136 mois de traitement chez les femmes recevant la dose de 250 µg/jour, mais seulement pendant 88 % des 132 mois de traitement chez les femmes recevant la dose de 125 µg/jour. Bien que les symptômes vasomoteurs aient été un symptôme fréquemment signalé, aucune des femmes n'a arrêté le traitement pour cette raison. Chez trois volontaires cependant, la dose a été réduite de 50 % en raison de ce problème.

Cette étude a permis de conclure que l'administration quotidienne de nafaréline ne représenterait pas une approche pratique au développement d'un contraceptif efficace et cliniquement acceptable. La dose de nafaréline qui inhibait de façon fiable l'ovulation (250 µg/jour) entraînait également un état d'hypoœstrogénie chez la plupart des femmes.

## TOXICOLOGIE

Des études de toxicité aiguë, sous-chronique et chronique, ainsi que des études de carcinogénicité et de reproduction, ont été réalisées sur des animaux de laboratoire avec une formulation injectable d'acétate de nafaréline. Les formulations à l'essai dans cette étude ont été administrées par voie intrapéritonéale (IP), intraveineuse (IV), sous-cutanée (SC) ou intramusculaire (IM). De plus, des études d'irritation locale, de sensibilisation dermique et de toxicité sous-chronique ont été réalisées sur des animaux de laboratoire recevant des formulations intranasales (IN) de nafaréline. À titre de référence, la dose IN clinique anticipée dans le traitement de l'endométriose est de 400 µg par jour, soit 8 µg/kg/jour pour une femme de 50 kg.

### ÉTUDES DE TOXICITÉ AIGUË

Des études de toxicité aiguë ont été réalisées avec une formulation injectable administrée par voie SC chez la souris, le rat, le chien et le singe, par voie IP chez la souris et le rat, et par voie IM chez le rat. Les rats étaient plus sensibles aux effets anticipés de la nafaréline sur les organes reproducteurs que les souris, les chiens ou les singes, et les rats mâles étaient plus sensibles que les rates. Les rats mâles qui ont reçu la nafaréline par voie SC et IP présentaient une baisse du poids des organes reproducteurs, une dégénérescence des spermatocytes et une nécrose en foyer des tubes séminifères. Les rates qui ont reçu la nafaréline par voie IP présentaient une baisse du poids des organes reproducteurs, mais pas d'altérations histologiques. Aucun décès n'a été observé dans aucune des espèces après administration parentérale de doses s'élevant jusqu'à 500 µg/kg. Dans une étude avec administration à des souris mâles (n=6) d'une injection SC unique de 40 mg/kg de nafaréline, aucune des souris n'est décédée pendant la période d'observation de 21 jours. On a observé une irritation locale au site d'injection SC chez des rats et des chiens. Les études de toxicité aiguë sont présentées dans le tableau suivant.

<b>Toxicologie aiguë avec la formulation injectable de nafaréline</b>						
<b>Espèce Souche Sexe (N) Âge Poids</b>	<b>Voie d'administration</b>	<b>Période d'observation</b>	<b>Dose (µg/kg)</b>	<b>Mortalité (n)</b>	<b>DL<sub>50</sub></b>	<b>Observations</b>
Souris SIM-ICR-FBR Mâles (20) Femelles (20) 6 à 10 semaines 24 à 32 g	SC	7 jours	0 20 100 500	(0) (0) (0) (0)	Comme aucun animal n'est décédé, la DL <sub>50</sub> est supérieure à 500 µg/kg.	Pas de signes de toxicité.
Souris SIM-ICR-FBR Mâles (20) Femelles (20) 6 à 10 semaines 22 à 32 g	IP	7 jours	0 20 100 500	(0) (0) (0) (0)	Comme aucun animal n'est décédé, la DL <sub>50</sub> est supérieure à 500 µg/kg.	Pas de signes de toxicité.
Rat COX-SD Mâles (20) Femelles (20) 7 à 10 semaines 200 à 240 g	SC	7 jours	0 20 100 500	(0) (0) (0) (0)	Comme aucun animal n'est décédé, la DL <sub>50</sub> est supérieure à 500 µg/kg.	Une femelle recevant la dose faible et 3 recevant la dose élevée ont présenté des changements cutanés au site d'injection. Les mâles dans tous les groupes posologiques ont présenté une baisse du poids des organes reproducteurs. Nécrose testiculaire chez 3 mâles sur 5 dans chaque groupe posologique. La dégénérescence des spermatoocytes dans les testicules et l'épididyme a été attribuée à la nafaréline.
Rat COX-SD Mâles (20) Femelles (20) 7 à 10 semaines 185 à 225 g	IP	7 jours	0	(0)	Comme aucun animal n'est décédé, la DL <sub>50</sub> est supérieure à 500 µg/kg.	Les mâles de tous les groupes posologiques et les femelles recevant les doses moyenne et élevée ont présenté une baisse du poids des organes reproducteurs. Les mâles de tous les groupes posologiques ont présenté une nécrose aiguë en foyer des tubes séminifères et une dégénérescence des spermatoocytes dans les testicules et l'épididyme.
Rat Sprague-Dawley Mâles (15) Femelles (15) 7 à 10 semaines 200 à 300 g	IM	14 jours	0 250 500	(0) (0) (0)	Comme aucun animal n'est décédé, la DL <sub>50</sub> est supérieure à 500 µg/kg.	Les mâles recevant la dose élevée ont présenté une baisse du poids des testicules et de la prostate (p<0,05). Les mâles recevant la dose faible ont présenté uniquement une baisse du poids des testicules. Une décoloration des testicules a été observée chez un mâle recevant la dose faible et un mâle recevant la dose élevée. Une atrophie minimale des testicules a été observée chez un mâle recevant la dose élevée.

<b>Toxicologie aiguë avec la formulation injectable de nafaréline</b>						
<b>Espèce Souche Sexe (N) Âge Poids</b>	<b>Voie d'administration</b>	<b>Période d'observation</b>	<b>Dose (µg/kg)</b>	<b>Mortalité (n)</b>	<b>DL<sub>50</sub></b>	<b>Observations</b>
Rat Sprague-Dawley Mâles (15) Femelles (15) S/O 226 à 374 g	IM	14 jours	0 250 500	(0) (0) (0)	Comme aucun animal n'est décédé, la DL <sub>50</sub> est supérieure à 500 µg/kg.	On a observé des stries blanches testiculaires unilatérales chez un mâle recevant la dose faible et une baisse de la taille des ovaires chez une femelle recevant la dose faible. Le poids des organes reproducteurs était de façon générale plus faible que chez les animaux témoins et cette baisse de poids était considérée comme statistiquement significative (p < 0,05).
Chien Beagle Mâles (4) Femelles (4) 16 à 24 mois 7,3 à 16,3 kg	SC	7 jours	0 20 100 500	(0) (0) (0) (0)	Comme aucun animal n'est décédé, la DL <sub>50</sub> est supérieure à 500 µg/kg.	Aucun signe de toxicité n'a été noté. Des croûtes ont été observées au site d'injection chez 3 animaux.
Singe Cynomolgus Mâle (1) Femelle (1) (animaux sauvages d'âge inconnu) 2,7 et 6,1 kg	SC	7 jours	500	(0)	Comme aucun animal n'est décédé, la DL <sub>50</sub> est supérieure à 500 µg/kg.	Les taux de SGOT et de SGPT étaient élevés 24 heures après l'administration de l'agent, mais s'étaient normalisés 7 jours après l'administration.

## ÉTUDES DE TOXICITÉ À LONG TERME

### Administration intraveineuse :

**Études menées chez les lapins :** Des groupes de 4 lapins New Zealand (2 M et 2 F), pesant de 2,3 à 2,9 kg, ont reçu de la nafaréline par voie intraveineuse, à des doses de 0 (traitement fictif) ou de 50 µg/kg une fois par jour pendant 14 jours. Une formulation tamponnée avec du phosphate/chlorure de sodium et renfermant 0,5 mg de nafaréline par millilitre a été utilisée.

Le traitement a été bien toléré par les lapins. Aucun signe d'irritation locale des veines n'a été observé. On n'a pas noté de changements pathologiques macroscopiques, microscopiques ou relevant du poids des organes, qui soient imputables au traitement.

**Études menées chez les chiens :** Des chiens beagles (2 M et 2 F par groupe), pesant de 8 à 15 kg, ont reçu de la nafaréline par voie intraveineuse à des doses de 0 (traitement fictif) ou de 50 µg/kg une fois par jour pendant 14 jours. Une formulation tamponnée avec du phosphate/chlorure de sodium et renfermant 0,5 mg de nafaréline par millilitre a été utilisée.

Le traitement a été bien toléré par les chiens. Les examens pathologiques ont révélé des altérations atrophiques liées au traitement dans les organes reproducteurs des mâles et la synchronisation possible de l'activité cyclique ovarienne chez les femelles.

### Administration sous-cutanée :

**Études menées chez les rats :** Des rats (10 M et 10 F par groupe), pesant de 196 à 340 g, ont reçu des doses sous-cutanées de 0 (véhicule uniquement), 2, 10 ou 50 µg/kg une fois par jour pendant 28 jours. Un jour après la dernière dose, on a procédé à des analyses sanguines et à des autopsies.

Un gain notable du poids corporel et une augmentation de la prise alimentaire attribuables au composé à l'étude étaient apparents chez les rates mais pas chez les rats. Aucun animal n'est décédé pendant l'étude.

Par comparaison avec les animaux témoins, les principaux changements observés chez les rats mâles traités et considérés comme étant liés à la dose étaient une baisse des taux sériques de testostérone, une atrophie des tubes séminifères dans les testicules dans les trois groupes traités, la présence de précurseurs des spermatozoïdes dans la lumière des tubes séminifères (4 animaux recevant la dose élevée et 1 recevant la dose faible), un nombre plus faible de spermatozoïdes dans les tubes épидидymaires, une quantité moindre de sécrétion dans la prostate et les vésicules séminales, et un poids plus faible de la prostate et des vésicules séminales, mais pas des testicules. De plus, on a observé une nécrose testiculaire bilatérale (suggérant un infarctus), avec dépôt minéral, chez 1 rat mâle dans chacun des groupes traités.

Par comparaison aux animaux témoins, on a observé les changements suivants considérés comme étant liés à la dose chez les femelles traitées : taux sériques de progestérone plus faibles, nombre plus faible de follicules en voie de développement et de corps jaunes mûrs, atrophie utérine visant essentiellement le myomètre, poids plus faibles de l'utérus et poids plus élevés des surrénales. Une lutéinisation folliculaire (indiquant une absence d'ovulation) a été observée chez les rates recevant les doses faible et intermédiaire, alors que les femelles recevant la dose élevée ne présentaient aucun signe d'activité cyclique des ovaires. Le poids plus élevé des ovaires observé chez les femelles recevant la dose faible pouvait être dû à la lutéinisation folliculaire, alors que le poids plus faible des ovaires observé chez les femelles recevant la dose élevée était apparemment dû à l'absence d'activité cyclique.

**Études menées chez les singes :** Des groupes de 4 singes cynomolgus (2 M et 2 F) ont reçu des doses sous-cutanées de 0 (véhicule uniquement), 2, 10 ou 50 µg/kg une fois par jour pendant 28 jours. On a procédé à l'autopsie 1 jour après la dernière dose.

On n'a noté aucun changement clinique lié au traitement et aucun animal n'est décédé pendant l'étude.

Chez les femelles traitées, les taux sériques de progestérone semblaient être plus faibles que les taux considérés normaux pendant le cycle menstruel; les taux d'estradiol semblaient également être plus faibles. Aucun changement n'a été noté dans les taux sériques de testostérone chez les mâles. Les examens macroscopiques et histopathologiques réalisés à la fin de la période de traitement n'ont révélé aucun changement au niveau des organes reproducteurs ou des autres organes, chez les mâles et les femelles, qui puisse être attribué au composé à l'étude.

#### **Administration intramusculaire :**

**Études menées chez les rats :** Des rats (32 M et 50 F par groupe) ont reçu de la nafaréline par voie intramusculaire à des doses de 0 (véhicule uniquement), 2, 10 ou 50 µg/kg une fois par jour. Deux groupes séparés de rats mâles (n = 32) ont reçu 0 (véhicule uniquement) ou 2 µg/kg/jour de nafaréline, ainsi que de l'énanthate de testostérone par voie intramusculaire à raison de 2 mg/rat (ou 5 mg/kg) une fois toutes les deux semaines. Les rats ont été traités pendant 6 mois, puis ont été gardés sous observation pendant environ 4 mois. Les paramètres évalués chez les rats et les rates traités, pendant la période de traitement et pendant la période d'observation, sont présentés dans le tableau ci-dessous (REMARQUE : Les intervalles de temps indiqués pour les diverses évaluations sont approximatifs.)

Les paramètres toxicologiques évalués à divers intervalles au cours de l'étude chez les rats et les rates traités incluaient les observations cliniques, le poids corporel, la prise alimentaire, l'ophtalmologie, l'hématologie, la chimie clinique, l'analyse d'urine et la pathologie (pathologie macroscopique, poids des organes et histopathologie).

<b>Mois de traitement</b>			<b>Fécondité</b>		<b>Potentiel tératogène</b>		<b>Développement post-natal</b>	
	<b>Femelles</b>		<b>Mâles</b>	<b>Femelles</b>	<b>Mâles</b>	<b>Femelles</b>	<b>Mâles</b>	<b>Femelles</b>
1								
2								
3	X	X	X	X				
4			X		X		X	
5				X				X
6	X	X	X					
<b>Mois après traitement</b>								
1			X	X	X		X	X
2								
3								
4	X	X	X	X		X		

Pour évaluer les effets sur la reproduction, des rats traités ont été accouplés à des femelles non traitées et des rates traitées ont été accouplées à des rats non traités à divers intervalles pendant l'étude. Les évaluations incluaient les effets sur la fécondité, le potentiel tératogène et la croissance et le développement post-natal des petits.

Par comparaison avec les mâles témoins, les rats traités présentaient comme principaux changements une baisse légère du gain pondéral et de la prise alimentaire (dose élevée), des taux sériques de testostérone plus faibles (dose élevée), une minéralisation testiculaire (toutes les doses) et une atrophie des organes reproducteurs (toutes les doses y compris le groupe recevant un supplément de testostérone). La minéralisation testiculaire, aux doses de 10 et de 50 µg/kg/jour et dans le groupe recevant des suppléments de testostérone, était toujours présente à la fin de 3 mois de la période d'observation.

Les autres changements se sont révélés réversibles lors de l'examen réalisé à la fin de 3 mois de la période d'observation. Aucun animal n'est décédé en raison du traitement pendant l'étude.

Les rats mâles du groupe recevant la dose élevée étaient stériles après 4 et 6 mois de traitement, mais leur fécondité s'était normalisée 1 mois après l'arrêt du traitement. Aucun changement tératologique transmis par les mâles n'a été observé chez les fœtus et aucune réaction adverse n'a été observée chez les petits conçus pendant la période de traitement ou la période d'observation après traitement.

Par comparaison avec les femelles témoins, les femelles traitées de tous les groupes posologiques présentaient comme principaux changements un gain de poids légèrement plus élevé, des taux sériques de progestérone plus faibles et une atrophie des organes reproducteurs. On a également observé une augmentation du poids des surrénales et une baisse du poids de la rate. Ces changements (à part le gain de poids) se sont révélés réversibles, comme l'a révélé l'examen réalisé à la fin de 3 mois de la période d'observation. Aucun décès lié au traitement n'a été observé.

Les rates traitées de tous les groupes posologiques se sont révélées stériles pendant le traitement, mais leur fécondité s'était normalisée 1 mois après l'arrêt du traitement.

En raison de la stérilité des femelles traitées pendant le traitement, on n'a pas pu évaluer le potentiel tératogène de l'agent ni ses effets sur la croissance et le développement post-natal des petits.

Pendant la période d'observation après traitement, aucun changement tératologique transmis par les femelles n'a été observé chez les fœtus et aucune réaction adverse n'a été observée chez les petits.

Dans une deuxième étude de toxicité chronique, des groupes de 60 rats (30 M et 30 F) ont reçu des injections intramusculaires quotidiennes de 0 (véhicule uniquement), 10, 30 ou 100 µg/kg/jour de nafaréline pendant 1 an. Des examens du sang, de la chimie sérique et des urines ont été réalisés à la fin de l'étude, ainsi que des autopsies complètes. Onze animaux sont décédés avant la fin prévue de l'étude, dont 1 mâle et 1 femelle du groupe témoin; 4 mâles du groupe à dose faible; 2 mâles et 1 femelle du groupe à dose intermédiaire et 2 mâles du groupe à dose élevée. Les incidents de mortalité et de morbidité n'ont pas été attribués à la nafaréline.

Aucun effet dû au traitement médicamenteux n'a été observé lors des examens cliniques ou ophtalmologiques. Les poids corporels moyens pour les mâles traités étaient nettement plus faibles que les poids des animaux témoins, alors que ceux des femelles étaient nettement plus élevés.

Les changements relevant des paramètres de pathologie clinique et liés au traitement incluaient une baisse de la numération moyenne des plaquettes chez les mâles recevant la dose élevée et chez toutes les femelles traitées, ainsi qu'une baisse du compte leucocytaire moyen chez les mâles recevant la dose élevée. Des taux élevés d'enzymes hépatiques, de triglycérides et de cholestérol ont également

été observés. Bien que ces changements des paramètres de chimie sérique reflètent des changements de la fonction hépatique, aucun changement histologique du foie n'a été observé.

On a noté des changements histologiques liés au médicament dans les testicules (hyperplasie des cellules interstitielles des testicules aux doses faibles, atrophie à la dose la plus élevée), dans l'hypophyse (hyperplasie et adénomes), dans les surrénales (hausse du poids et hypertrophie corticale), dans le pancréas (hypertrophie des cellules des îlots de Langerhans), de la rate (baisse du poids, atrophie) et dans la moelle osseuse (baisse de la cellularité). Des effets inhibiteurs sur les tissus reproducteurs ont été observés à tous les niveaux posologiques. Des altérations dans d'autres organes et tissus ont été observées chez les mâles recevant la dose élevée et à tous les niveaux posologiques chez les femelles. Des études immunocytochimiques de l'hypophyse ont été réalisées et sont présentées en addenda à ce rapport. Une baisse de la coloration de la gonadotrophine a été observée chez les animaux recevant la dose élevée, par comparaison avec les animaux témoins.

**Études menées chez les singes :** Des groupes de 24 singes cynomolgus (12 M et 12 F) ont reçu de la nafaréline par voie intramusculaire à des doses de 0 (véhicule uniquement), 2, 10 ou 50 µg/kg une fois par jour pendant 3 ou 6 mois. L'étude incluait un groupe de singes (n = 24) traités pendant 6 mois et observés pendant une période de rétablissement d'environ 4 mois sans traitement.

Par comparaison avec les animaux témoins, les mâles traités présentaient comme principaux changements liés au médicament une baisse de poids, une réduction de la taille des testicules, des testicules plus mous, des taux sériques de testostérone plus faibles et une atrophie des organes reproducteurs. Aucun animal n'est décédé pendant l'étude.

Par comparaison avec les animaux témoins, les femelles traitées présentaient comme principaux changements liés au médicament une absence de signes cliniques de menstruation, des taux sériques d'estradiol plus faibles et une atrophie des organes reproducteurs. Aucun animal n'est décédé pendant l'étude.

Après la période de rétablissement sans traitement de 4 mois, les mâles et les femelles traités semblaient s'être parfaitement rétablis des effets du traitement expérimental.

Dans une deuxième étude de toxicité chronique, des groupes de singes cynomolgus, composés de 6 mâles et de 6 femelles, ont reçu des doses intramusculaires de nafaréline à raison de 0 (véhicule uniquement), 10, 30 ou 100 µg/kg/jour pendant 1 an. Des examens du sang et des urines ont été réalisés à intervalles réguliers pendant l'étude et des autopsies complètes ont été réalisées à la fin de l'étude. Aucun animal n'est décédé pendant la durée prévue de l'étude.

Aucun effet lié au médicament n'a été observé lors des examens cliniques ou ophtalmologiques. Les saignements menstruels étaient toutefois inhibés. Une baisse du gain pondéral, liée au médicament, a été observée chez les mâles; le gain pondéral des femelles n'était pas modifié.

Aucun effet lié au médicament et significatif au point de vue biologique n'a été observé dans les paramètres de pathologie clinique. Des effets inhibiteurs histologiques ont été observés au niveau des organes reproducteurs des mâles et des femelles. Une décoloration a été observée au site d'injection chez les mâles et les femelles. Une atteinte musculaire a été considérée comme étant mineure et probablement réversible. Aucun autre changement histopathologique lié au médicament n'a été observé.

#### **Administration intranasale :**

**Études menées chez les singes :** Des singes cynomolgus (3 M et 3 F par groupe) ont reçu de la nafaréline par voie intranasale à des doses de 0 (véhicule seulement) ou de 1 mg deux fois par jour pendant 28 jours. On a utilisé pour cela une solution renfermant 5 mg de nafaréline par mL. Si on accepte des poids corporels moyens de 4,5 et de 2,9 kg, les doses de nafaréline administrées aux singes mâles et femelles étaient de 0,44 et de 0,69 mg/kg/jour, respectivement.

Aucun changement lié au traitement n'a été observé chez les mâles. Chez les femelles traitées, les

principaux changements par comparaison avec les animaux témoins incluaient des poids plus faibles des ovaires et de l'utérus, un nombre moindre de follicules ovariens et de corps jaunes, et un développement glandulaire moins prononcé au niveau de l'endomètre.

**Études menées chez les chiens :** Deux groupes de chiens beagles, chacun composé de 3 mâles et de 3 femelles, ont reçu de la nafaréline par voie intranasale à des doses de 0 (traitement fictif), 0 (véhicule seulement) ou 0,35 mg/animal deux fois par jour pendant 28 jours. On a utilisé pour cela une formulation tamponnée avec de l'acétate et renfermant du glycocholate de sodium (20 mg/mL) et du thimérosal (0,01 mg/mL). La concentration de nafaréline dans la formulation à l'étude était de 1,75 mg/mL. Après 28 jours de traitement, les chiens ont été sacrifiés et leurs fosses nasales ont été soumises à des examens pathologiques macroscopiques et microscopiques.

Aucune réaction locale adverse n'a été observée avec le véhicule ou avec la nafaréline.

**Étude avec formulation nasale dégradée :**

En raison du processus hautement complexe de dégradation de la nafaréline entraînant plusieurs produits de dégradation difficiles à isoler, à identifier et à quantifier, l'étude suivante a été réalisée avec une formulation nasale dégradée.

**Études menées chez les rats :** Trois groupes de rats, chacun composé de 10 mâles et de 10 femelles, ont reçu de la nafaréline par voie intramusculaire à des doses de 0 (véhicule seulement), de 0,10 ou de 0,50 mg/kg une fois par jour pendant 28 jours. Des analyses d'urine ont été réalisées pendant la dernière semaine de traitement. Les examens sanguins et les autopsies ont été réalisés après 28 jours de traitement.

Aucun signe clinique lié au médicament n'a été observé. Les mâles ont présenté une baisse du gain pondéral lié au médicament, alors que les femelles ont présenté une augmentation du poids corporel lié au médicament.

On n'a pas observé de différence significative au point de vue toxicologique dans les paramètres de pathologie clinique.

Les changements morphologiques décelables se limitaient aux organes reproducteurs des mâles et des femelles. Ils se traduisaient au point de vue macroscopique par une baisse de la taille des organes et au point de vue histologique par des pourcentages différents d'éléments cellulaires et/ou de sécrétions au sein de l'organe. Les testicules des animaux traités présentaient également une dégénérescence plus marquée des cellules épithéliales des tubes séminifères. Les deux groupes traités présentaient cet effet.

Pour conclure, la nafaréline dégradée a entraîné une altération du gain pondéral et des changements au niveau des organes reproducteurs similaires aux effets produits par la nafaréline non dégradée.

## ÉTUDES DE CARCINOGENICITÉ

**Études menées chez les souris :** Des nombres similaires de souris Swiss-Webster mâles et femelles ont reçu par voie intramusculaire 0 (véhicule seulement) (n = 200), 50 (n = 100), 150 (n = 100) ou 500 µg/kg (n = 100) de nafaréline une fois par jour pendant 18 mois. La dose absorbée après injection de 500 µg/kg/jour correspond à environ 1 000 fois la dose absorbée chez les patientes recevant la dose intranasale recommandée.

Les souris traitées avec la nafaréline présentaient un taux de survie nettement supérieur (p = 0,04) par rapport aux animaux témoins. Dans le groupe témoin, le taux de mortalité était de 25 % pour les femelles et de 43 % pour les mâles. Chez les mâles traités, le taux de mortalité variait de 26 à 38 % et diminuait au fur et à mesure que la dose augmentait. Chez les femelles, la mortalité ne variait pas beaucoup et était de l'ordre de 12 à 14 %. Aucun signe clinique lié au médicament n'a été observé. Les poids corporels des mâles n'ont pas été altérés par le traitement, bien que la prise alimentaire ait été dans bien des cas plus faible chez les mâles traités que chez les mâles témoins au cours de la dernière année de l'étude. Les femelles traitées avec la nafaréline présentaient des poids corporels plus élevés et une prise alimentaire également plus élevée (p<0,05 dans les deux cas) pendant les 14 premiers mois de l'étude.

L'incidence des tumeurs des glandes de Harder chez les mâles recevant la dose élevée (p = 0,004) et des tumeurs de l'hypophyse (antéhypophyse) chez les femelles recevant la dose élevée (p = 0,005) était plus élevée que chez les animaux témoins des sexes respectifs. Il n'y avait aucun signe de métastase de ces tumeurs. Le nombre d'animaux présentant des foyers non néoplasiques d'hyperplasie nodulaire antéhypophysaire était également plus élevé parmi les femelles recevant la dose élevée que parmi les femelles témoins.

Les autres changements histopathologiques et/ou macroscopiques non néoplasiques liés à l'administration de nafaréline incluaient une augmentation de l'incidence/de la sévérité de l'atrophie ou de l'involution des testicules, de l'épididyme, de la prostate, des vésicules séminales, des ovaires et/ou de l'utérus à tous les niveaux posologiques. Les ovaires des femelles recevant les doses faible et intermédiaire présentaient également un plus grand nombre de corps jaunes et une plus grande fréquence d'hyperplasie des cellules lutéiniques.

Les tumeurs des glandes de Harder n'étaient pas considérées pertinentes au point de vue clinique en raison de l'absence de glandes de Harder chez l'homme. Les tumeurs de l'hypophyse étaient considérées comme étant le résultat d'une stimulation prolongée et continue de la glande par les doses élevées de l'agoniste de la LHRH. Ces tumeurs ont déjà été signalées chez les rongeurs comme étant un effet de l'administration à long terme d'autres médicaments de cette même classe. Des études immunocytochimiques de l'hypophyse ont révélé que les tumeurs hypophysaires des souris témoins et des souris traitées étaient du type à prolactine.

**Études menées chez les rats :** Des nombres similaires de rats Sprague-Dawley mâles et femelles ont reçu par voie intramusculaire 0 (véhicule seulement) (n = 200), 10 (n = 100), 30 (n = 100) ou 100 µg/kg (n = 100) de nafaréline une fois par jour pendant 21 mois (mâles) ou 24 mois (femelles). Les animaux sont restés sous observation pendant 24 mois. La dose absorbée avec 100 µg/kg/jour correspond à environ 200 fois la dose absorbée chez les patientes recevant la dose intranasale recommandée.

Aucun signe clinique de toxicité liée au médicament n'a été observé. De façon générale, les poids corporels des mâles baissaient au fur et à mesure que les doses augmentaient, alors que les poids des femelles étaient nettement plus élevés que ceux des femelles témoins pendant la plus grande partie de l'étude. Le traitement par la nafaréline n'a pas altéré le taux de survie des animaux.

L'administration de la nafaréline a entraîné une augmentation statistiquement significative ( $p \leq 0,05$ ) des tumeurs dans certains tissus. L'incidence des tumeurs antéhypophysaires a augmenté chez tous les mâles traités et chez les femelles recevant la dose élevée. L'incidence des tumeurs des médullosurrénales a augmenté dans les groupes de femelles recevant les doses intermédiaire et élevée. L'incidence des tumeurs des cellules des îlots pancréatiques a augmenté chez les mâles recevant la dose élevée et chez toutes les femelles traitées. Les adénomes des cellules interstitielles du testicule (cellules de Leydig) étaient plus fréquents chez les mâles recevant les doses faible et intermédiaire. Les tumeurs bénignes des cellules du stroma de l'ovaire étaient plus fréquentes chez les femelles recevant la dose faible. Aucune métastase n'a été observée pour aucune de ces tumeurs. Ces altérations ont été considérées comme des réponses prolifératives des divers tissus endocriniens aux

altérations hormonales liées à l'exposition chronique à un agoniste de la LHRH chez le rat. Les études immunocytochimiques des tumeurs hypophysaires ont révélé une plus grande proportion de tumeurs à FSH et à LH, et de tumeurs immunonégatives chez les rats traités que chez les rats témoins. Les tumeurs immunonégatives étaient celles qui ne prenaient la coloration pour aucune hormone hypophysaire. Les études immunocytochimiques des tumeurs pancréatiques ont indiqué que les tumeurs renfermaient essentiellement des cellules insulino-positives.

## **ÉTUDES DE MUTAGÉNICITÉ**

**Test d'Ames** : La nafaréline a été testée dans le test d'Ames utilisant cinq souches de *Salmonella*, avec et sans activation métabolique. Les résultats ont été négatifs avec les cinq souches.

**Test de conversion génique** : L'acétate de nafaréline a été testé dans le test de conversion génique avec la souche de levure D7, avec et sans activation métabolique. Initialement, le résultat a été négatif sans activation, mais apparemment positif avec activation. D'autres expériences ont été réalisées pour déterminer si le résultat positif indiquait une activité génique réelle du médicament. Les données expérimentales ont montré que le résultat positif apparent était un artéfact du système du test causé par la libération de tryptophane par la fraction S-9 lors du métabolisme du médicament et l'utilisation ultérieure du tryptophane comme nutriment par les cellules des levures. En fait, le tryptophane seul était « positif » dans ce test aux concentrations qui auraient été libérées lors du métabolisme de la nafaréline et aux concentrations moindres. Ce résultat a donc été considéré comme un artéfact du système du test et n'indique pas que le médicament a une activité génique.

**Test du micronucleus** : L'activité clastogène de la nafaréline a été évaluée avec le test du micronucleus *in vivo*. Des doses uniques de 0,1, 0,3 ou 1 mg/kg ont été administrées à des groupes de 30 souris (15 M et 15 F). Les animaux ont été sacrifiés 24, 48 et 72 heures plus tard. Ce test n'a pas indiqué d'activité clastogène.

**Test d'aberration chromosomique :** L'activité clastogène de la nafaréline a été évaluée avec le test cytogénétique *in vitro* mesurant les fréquences d'aberration chromosomique dans les cellules ovariennes du hamster chinois. Ce test n'a pas indiqué d'activité clastogène.

## **ÉTUDES DE TOXICITÉ REPRODUCTRICE**

**Études de tératologie chez les rates :** Des rates (24/groupe) présentant des signes d'accouplement ont reçu de la nafaréline par voie intramusculaire à des doses de 0 (véhicule seulement), 0,4, 1,6 ou 6,4 µg/kg une fois par jour du jour 5 au jour 15 de la gestation.

Les principaux changements, observés essentiellement dans le groupe recevant la dose élevée, par comparaison avec les rates témoins, ont inclus une baisse du nombre médian de fœtus vivants et de corps jaunes, et une augmentation du nombre médian de résorptions, de l'indice de résorption et de l'indice d'implantation.

Des changements fœtaux mineurs, considérés comme des variations habituelles, ont été observés dans tous les groupes posologiques. Quatre des 80 fœtus des femelles recevant la dose élevée présentaient toutefois des anomalies qui incluaient l'hémimélie, la syndactylie, une baisse du volume du liquide amniotique, un contour irrégulier de la tête, du cou et du dos, des déformations du radius, du cubitus et du péroné, et une compression latérale du crâne. Les 4 fœtus chez qui ces changements ont été observés provenaient de 3 portées sur les 9 portées de fœtus vivants examinées dans le groupe recevant la dose élevée. Ces anomalies fœtales n'ont pas été observées chez les fœtus examinés des femelles recevant le véhicule seulement ou les doses faible et intermédiaire.

Les anomalies fœtales ont été observées dans le même groupe qui présentait une incidence élevée de résorptions fœtales en raison de l'activité pharmacologique du composé. La résorption fœtale est un phénomène observé chez les rates, mais pas chez les femmes.

Dans une autre étude de tératologie réalisée chez des rates, des groupes de 15 rates présentant des signes d'accouplement ont reçu de la nafaréline par voie intramusculaire à des doses de 0 (véhicule seulement), 0,4, 1,6 ou 6,4 µg/kg une fois par jour du jour 7 au jour 16 de la gestation.

Les changements observés chez les mères recevant la nafaréline ont inclus une augmentation du nombre de femelles qui avaient résorbé tous les fœtus, une baisse de la taille moyenne des portées et une augmentation du nombre moyen de résorptions précoces. Tous ces changements semblaient être proportionnels à la dose et étaient considérés comme étant liés au traitement avec la nafaréline. On a observé une baisse du nombre moyen d'implantations et des corps jaunes uniquement chez les femelles recevant la dose élevée; cette situation était également considérée comme étant liée au traitement.

Aucun changement macroscopique n'a été observé chez aucun des fœtus issus des femelles du groupe témoin ou des groupes recevant les doses faible et intermédiaire. Les changements notés chez les fœtus nés des femelles recevant la dose élevée ont inclus une tête en dôme, un oedème, un pied bot varus et une flexion anormale des carpes dans un cas; un autre fœtus présentait une hernie ombilicale et un pied bot varus. Les anomalies observées chez ces deux fœtus avaient également déjà été observées chez des fœtus du groupe témoin. Aucun autre changement n'a été noté chez les autres fœtus du groupe recevant la dose élevée.

**Étude de tératologie chez les lapines :** Des lapines albinos New Zealand (18/groupe) ont reçu de la nafaréline par voie intramusculaire à des doses de 0 (véhicule seulement), de 0,02, 0,06 ou de 0,18 µg/kg une fois par jour du jour 6 au jour 18 de la gestation.

On a observé des résorptions totales et/ou des avortements chez une femelle du groupe à dose intermédiaire et 3 femelles du groupe à dose élevée. Ces anomalies étaient fort probablement dues aux effets lutéolytiques de cette classe de composés. Ni l'examen physique, ni les examens du squelette et des viscères des fœtus n'ont révélé d'altérations indiquant un effet tératogène ou embryotoxique de la nafaréline.

**Étude de tératologie chez les souris :** Des souris femelles présentant des signes d'accouplement (25/groupe) ont reçu de la nafaréline par voie intramusculaire à des doses de 0 (véhicule seulement), 67, 200 ou 600 µg/kg une fois par jour du jour 6 au jour 15 de la gestation. Ni l'examen physique, ni les examens du squelette et des viscères des fœtus n'ont révélé d'altérations indiquant un effet tératogène ou embryotoxique de la nafaréline.

**Étude de fécondité et de reproduction chez les rates :** Des rates (20/groupe) ont reçu de la nafaréline par voie intramusculaire à des doses de 0 (véhicule seulement), 0,04, 0,10 ou 0,20 µg/kg une fois par jour, de 14 jours avant l'accouplement jusqu'au jour 13 de la gestation ou jusqu'au jour 21 après la mise-bas.

Les doses de 0,1 et de 0,2 µg/kg ont inhibé l'activité cyclique oestrale (ce qui a entraîné un plus grand nombre d'échecs de la reproduction/gestation dans ces groupes) ( $p < 0,05$ ); la dose de 0,04 µg/kg/jour n'a toutefois pas influencé les cycles œstraux.

À toutes les doses de nafaréline, on a noté une prolongation de la période de gestation et/ou des complications du travail (parturition prolongée ou difficile). Le nombre de mères présentant des complications étaient de 0/19, 5/15, 4/12 et 6/7 dans le groupe témoin, les groupes recevant la dose faible, la dose intermédiaire et la dose élevée, respectivement. De plus, un animal dans chaque groupe de traitement est décédé au moment anticipé de la parturition, très probablement en raison de complications du travail. On a également observé une augmentation de la mortalité des petits F1, qui a été considérée comme étant associée aux signes cliniques observés chez la mère. Le nombre de mères dont les petits étaient morts-nés ou mouraient peu de temps après la naissance étaient de 0/19, 2/15, 4/12 et 5/7 dans le groupe témoin et les groupes recevant la dose faible, la dose intermédiaire et la dose élevée, respectivement.

Le traitement de la mère n'a influencé ni le développement post-natal ni le rendement reproducteur des petits qui ont survécu.

## ÉTUDES SPÉCIALES

**Irritation de l'oeil du lapin :** Une formulation intranasale renfermant 5 mg/mL de nafaréline ne s'est pas révélée irritante pour les yeux de lapines albinos New Zealand (n = 6).

**Sensibilisation du cobaye :** Une formulation intranasale renfermant 5 mg/mL de nafaréline ne s'est pas révélée être un agent sensibilisant quand elle a été administrée par voie sous-cutanée à des cobayes (n = 20) 3 fois par semaine pour un total de 10 doses.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Barbieri R.L. : Current Problems in Obstetrics, Gynecology and Fertility. Endometriosis, 1989, 12, 9-31.
2. Barbieri R.L. : Comparison of the pharmacology of nafarelin and danazol. Am. J. Obstet. Gynecol., 1990, 162, 581-585.
3. Bergquist C. : Effects of nafarelin versus danazol on lipids and calcium metabolism. Am. J. Obstet. Gynecol., 1990, 162, 589-591.
4. Burry K.A., Patton P.E. et Illingworth D.R. : Metabolic changes during medical treatment of endometriosis: Nafarelin acetate versus danazol. Am. J. Obstet. Gynecol., 1989, 160, 1454-1461.
5. Chrisp P. et Goa K.L. : Nafarelin: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and clinical potential in sex hormone-related conditions. Drugs, 1990, 39, 523-551.
6. Claesson N. et Bergquist C. : Clinical experience treating endometriosis with nafarelin. J. Reprod. Med., 1989, 34 (suppl. ), 1025-1028.
7. Henzl M.R. : Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH) Agonists in the Management of Endometriosis: A Review. Clin. Obstet. Gynecol., 1988, 31, 840-856.
8. Henzl M.R., Corson S.L., Moghissi K., Buttram V.C., Bergquist C. et Jacobson J. : Administration of nasal nafarelin as compared with oral danazol for endometriosis. N. Engl. J. Med., 1988, 318, 8, 485-489.
9. Henzl M.R. et Kwei L. : Efficacy and safety of nafarelin in the treatment of endometriosis. Am. J. Obstet. Gynecol., 1990, 162, 570-574.
10. Johansen J.S., Riis B.J., Hassager C., Moen M., Jacobson J. et Christiansen C. : The effect of a gonadotropin-releasing hormone agonist analog (nafarelin) on bone metabolism. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1988, 67, 4, 701-706.
11. Rolland R. et van der Heijden P.F.M. : Nafarelin versus danazol in the treatment of endometriosis. Am. J. Obstet. Gynecol., 1990, 162, 586-588.
12. Valimaki M., Nilsson C.G., Roine R. et Ylikorkala O. : Comparison between the effects of nafarelin and danazol on serum lipids and lipoproteins in patients with endometriosis. J. Clin. Endocrinol. Metabol., 1989, 69, 6, 1097-1103.