

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

24 juillet 2013

ELIGARD 7,5 mg, poudre et solvant pour solution injectableB/1 seringue pré remplie de poudre et 1 seringue pré remplie de solvant
(CIP : 34009 366 908 6 8)**ELIGARD 22,5 mg, poudre et solvant pour solution injectable**B/1 seringue pré remplie de poudre et 1 seringue pré remplie de solvant
(CIP : 34009 366 909 2 9)**ELIGARD 45 mg, poudre et solvant pour solution injectable**B/1 seringue pré remplie de poudre et 1 seringue pré remplie de solvant
(CIP : 34009 382 633 8 1)

Laboratoire ASTELLAS PHARMA SAS

DCI	Leuproréline (acétate)
Code ATC (2013)	L02AE02 (Analogues de la GnRH)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication concernée	« ELIGARD est indiqué pour le traitement du cancer de la prostate hormono-dépendant à un stade avancé. »

1 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure de reconnaissance mutuelle)	Date initiale : 25/03/2005 (pour les spécialités ELIGARD 7,5 mg et 22,5 mg) 31/10/2007 (pour la spécialité ELIGARD 45 mg)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I

Classement ATC	2013 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L02 Thérapeutique endocrine L02A Hormones et apparentés L02AE Analogues de la GnRH L02AE02 Leuproréline
----------------	---

2 CONTEXTE

Il s'agit de l'examen de la demande de renouvellement d'inscription des spécialités ELIGARD, inscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans, par arrêté du 25/01/2006 publié au JO du 09/02/2006 (pour ELIGARD 7,5 mg et 22,5 mg) et par arrêté du 15/01/2008 publié au JO du 18/01/2008 (pour ELIGARD 45 mg).

Les spécialités ELIGARD sont des médicaments à base de leuproréline, un analogue de l'hormone entraînant la libération de gonadotrophines (GnRH ou LH-RH).

Dans ses avis précédents, en date du 05/10/2005 (pour ELIGARD 7,5 mg et 22,5 mg) et du 05/12/2007 (pour ELIGARD 45 mg), la Commission avait conclu que « Le service médical rendu est important » et que « ELIGARD n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR de niveau V) par rapport aux autres analogues de la GnRH indiqués dans le traitement du cancer de la prostate à un stade avancé. »

3 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

3.1 Indication thérapeutique

« ELIGARD est indiqué pour le traitement du cancer de la prostate hormono-dépendant à un stade avancé. »

3.2 Posologie

Cf. RCP.

4 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

4.1 Efficacité

Le laboratoire a fourni de nouvelles données d'efficacité, deux essais de phase III, contrôlés, randomisés, dans le traitement du cancer de la prostate localement avancé :

- une étude française (Mottet *et al.*¹) ayant comparé l'association de la radiothérapie et de la suppression androgénique par analogue de la GnRH (leuproréline à la posologie de 11,25 mg LP tous les 3 mois) à la suppression androgénique seule ;
- une étude anglo-canadienne (Warde *et al.*²) ayant comparé l'association de la radiothérapie et de la suppression androgénique par orchidectomie ou par analogue de la GnRH (molécule non précisée, au choix de l'investigateur) à la suppression androgénique seule.

Ces deux études ne seront pas analysées dans le cadre de l'examen de ce dossier, d'une part car l'association de la radiothérapie et de la suppression androgénique par leuproréline, bien que faisant partie de la stratégie thérapeutique, n'est pas mentionnée dans l'indication AMM des spécialités ELIGARD, d'autre part car ces deux études ne portent pas spécifiquement sur les spécialités ELIGARD.

4.2 Tolérance & Effets indésirables

Le laboratoire a fourni de nouvelles données de tolérance, dont :

- le dernier rapport périodique actualisé de pharmacovigilance (PSUR), couvrant la période du 23/01/2008 au 22/01/2009 ;
- un rapport de synthèse de transition (SBR), couvrant la période du 01/02/2005 au 22/01/2009 et intégrant les données des six PSUR précédemment soumis.

L'analyse de ces données n'a pas mis en évidence de nouveau signal.

D'autre part, des modifications du RCP ont été réalisées depuis la dernière évaluation par la Commission et concernent notamment les rubriques suivantes :

- « Mises en gardes et précautions d'emploi » : ajout du paragraphe suivant : « Lors de la surveillance après la commercialisation, de rares cas d'apoplexie pituitaire (un syndrome clinique secondaire à un infarctus de la glande pituitaire) ont été rapportés après l'administration d'agonistes de la GnRH, la majorité survenant dans les 2 semaines suivant la première administration, et certaines dans la première heure. Dans ces cas, l'apoplexie pituitaire s'est manifestée sous la forme d'une céphalée soudaine, de vomissements, de troubles de la vision, d'ophtalmoplégie, d'un état mental altéré, et parfois d'un collapsus cardiovasculaire. Une prise en charge médicale immédiate est requise. » ;
- « Effets indésirables » : ajout d'effets indésirables et actualisation de la fréquence de certains effets indésirables (cf. Annexe).

¹ Mottet N, Peneau M, Mazon JJ, *et al.* Addition of radiotherapy to long-term androgen deprivation in locally advanced prostate cancer: an open randomised phase 3 trial. *Eur Urol.* 2012 Aug;62(2):213-9.

² Warde P, Mason M, Ding K, *et al.* Combined androgen deprivation therapy and radiation therapy for locally advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial. *Lancet.* 2011 Dec 17;378(9809):2104-11.

4.3 Données de prescription

Le faible nombre de prescriptions des spécialités ELIGARD (5 000 pour la forme dosée à 7,5 mg, 8 000 pour celle dosée à 22,5 mg et 29 000 pour celle dosée à 45 mg, selon les données IMS-EPPM cumul mobile annuel novembre 2012) ne permet pas l'analyse qualitative des données.

4.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur le cancer de la prostate hormono-dépendant à un stade avancé et ses modalités de prise en charge ont été prises en compte, notamment les recommandations françaises^{3,4}, européennes^{5,6} et américaines^{7,8}.

Depuis la dernière évaluation par la Commission, la place de l'hormonothérapie dans la stratégie thérapeutique du cancer de la prostate a légèrement évolué. Conformément aux recommandations de la HAS et de l'INCa émises en 2012³, l'hormonothérapie est recommandée dans les situations suivantes :

- Au stade non métastatique :
 - Tumeur localisée à risque intermédiaire (classification de D'Amico) : en traitement adjuvant à la prostatectomie ou à la radiothérapie externe (durée de traitement \leq 6 mois) ;
 - Tumeur localisée à haut risque (classification de D'Amico) : en association à la radiothérapie externe (durée de traitement de 2 à 3 ans) ;
 - Tumeur localement avancée aux stades T3b à T4 (classification TNM) : en association à la radiothérapie externe (durée de traitement de 2 à 3 ans) ;
- Au stade métastatique :
 - Atteinte ganglionnaire N+ (classification TNM) : traitement de référence, en association éventuelle à une chimiothérapie (en cas de résistance à la castration) et/ou radiothérapie pelvi-prostatique ;
 - Atteinte à distance M+ (classification TNM) : traitement de référence, en association éventuelle à une chimiothérapie (en cas de résistance à la castration).

Cependant, l'indication des spécialités ELIGARD est restreinte au « traitement du cancer de la prostate hormono-dépendant à un stade avancé ».

Les spécialités ELIGARD constituent donc un traitement de première intention dans la stratégie thérapeutique du cancer de la prostate hormono-dépendant à un stade avancé, au stade non métastatique avec tumeur localement avancée (stades T3b à T4) et au stade métastatique avec atteinte ganglionnaire (N+) ou à distance (M+).

Il est rappelé que ELIGARD 7,5 mg est administré une fois par mois, ELIGARD 22,5 mg une fois tous les trois mois et ELIGARD 45 mg tous les six mois.

³ HAS (Haute Autorité de Santé) et INCa (Institut National du Cancer). Cancer de la prostate. Guide - Affection de longue durée. Janvier 2012.

⁴ CCAFU (Comité de Cancérologie de l'Association Française d'Urologie). Salomon L, Azria D, Bastide C, *et al.* Recommandations en Onco-Urologie 2010 : Cancer de la prostate. Prog Urol. 2010;20 Suppl 4:S217-51.

⁵ EAU (European Association of Urology). Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, *et al.* EAU guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. Eur Urol. 2011;59(4):572-83.

⁶ ESMO (European Society for Medical Oncology). Horwich A, Parker C, Bangma C, *et al.* Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2010;21 Suppl 5:v129-33.

⁷ AUA (American Urology Association). Prostate Cancer. Guideline for the Management of Clinically Localized Prostate Cancer: 2007 Update. Janvier 2007.

⁸ NCCN (National Comprehensive Cancer Network). Prostate Cancer. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guideline). Version 3.2012. Décembre 2012.

5 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de ses avis précédents du 05/10/2005 (pour ELIGARD 7,5 mg et 22,5 mg) et du 05/12/2007 (pour ELIGARD 45 mg) n'ont pas à être modifiées.

5.1 Service Médical Rendu

- ▶ Le cancer de la prostate est une pathologie qui engage le pronostic vital.
- ▶ Les spécialités ELIGARD entrent dans le cadre d'un traitement à visée palliative, en situation de cancer avancé.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables des spécialités ELIGARD est important.
- ▶ Les spécialités ELIGARD constituent un traitement de première intention dans la stratégie thérapeutique du cancer de la prostate hormono-dépendant à un stade avancé, au stade non métastatique avec tumeur localement avancée (stades T3b à T4) et au stade métastatique avec atteinte ganglionnaire (N+) ou à distance (M+).
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses aux spécialités ELIGARD.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités ELIGARD 7,5 mg, 22,5 mg et 45 mg reste important dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

5.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription des spécialités ELIGARD 7,5 mg, 22,5 mg et 45 mg sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

▶ **Taux de remboursement proposé : 100 %**

▶ **Conditionnements :** ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

6 ANNEXE : MODIFICATION DE LA RUBRIQUE « EFFETS INDESIRABLES » DU RCP

Rubrique 4.8 « Effets indésirables » RCP INITIAL (25/03/2005)	Rubrique 4.8 « Effets indésirables » RCP EN VIGUEUR (10/01/2013)																																																						
<p>Les effets indésirables observés avec ELIGARD sont principalement dus à l'action pharmacologique spécifique de l'acétate de leuproréline, à savoir élévations et diminutions des taux de certaines hormones circulantes. Les réactions indésirables les plus fréquemment rapportées sont des bouffées de chaleur, un malaise, une fatigue ainsi qu'une irritation locale transitoire au niveau du point d'injection. Des bouffées de chaleur légères apparaissent chez 55% des patients environ.</p> <p>Les effets indésirables suivants ont été rapportés au cours des essais cliniques réalisés chez des patients atteints d'un carcinome prostatique à un stade avancé traités par ELIGARD. La fréquence des effets indésirables est classée selon les catégories suivantes : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) et très rare ($< 1/10\ 000$).</p>	<p>Les effets indésirables observés avec ELIGARD sont principalement dus à l'action pharmacologique spécifique de la leuproréline, à savoir élévations et diminutions des taux de certaines hormones circulantes. Les réactions indésirables les plus fréquemment rapportées sont des bouffées de chaleur, un malaise, des nausées et une fatigue ainsi qu'une irritation locale transitoire au niveau du point d'injection. Des bouffées de chaleur légères à modérées apparaissent chez 58% des patients environ.</p> <p>Les effets indésirables suivants ont été rapportés au cours des essais cliniques réalisés chez des patients atteints d'un carcinome prostatique à un stade avancé traités par ELIGARD. Les effets indésirables sont classés, par fréquence : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) et très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).</p>																																																						
<p>Tableau 1: Effets indésirables dans les études cliniques avec ELIGARD</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Infections et infestations</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Peu fréquent</td> <td>Infection des voies urinaires.</td> </tr> <tr> <td>Rare</td> <td>Infection cutanée locale.</td> </tr> <tr> <th colspan="2">Effets sur le métabolisme et de la nutrition</th> </tr> <tr> <td>Peu fréquent</td> <td>Diabète sévère.</td> </tr> <tr> <th colspan="2">Effets psychiatriques</th> </tr> <tr> <td>Peu fréquent</td> <td>Cauchemars, dépression, diminution de la libido.</td> </tr> <tr> <th colspan="2">Effets sur le système nerveux</th> </tr> <tr> <td>Fréquent</td> <td>Hypoesthésie.</td> </tr> <tr> <td>Peu fréquent</td> <td>Vertige, céphalée, insomnie, troubles du goût et de l'odorat.</td> </tr> <tr> <td>Rare</td> <td>Mouvements anormaux et involontaires.</td> </tr> <tr> <th colspan="2">Effets vasculaires</th> </tr> <tr> <td>Très fréquent</td> <td>Bouffées de chaleur.</td> </tr> <tr> <td>Peu fréquent</td> <td>Hypertension, hypotension.</td> </tr> </tbody> </table>	Infections et infestations		Peu fréquent	Infection des voies urinaires.	Rare	Infection cutanée locale.	Effets sur le métabolisme et de la nutrition		Peu fréquent	Diabète sévère.	Effets psychiatriques		Peu fréquent	Cauchemars, dépression, diminution de la libido.	Effets sur le système nerveux		Fréquent	Hypoesthésie.	Peu fréquent	Vertige, céphalée, insomnie, troubles du goût et de l'odorat.	Rare	Mouvements anormaux et involontaires.	Effets vasculaires		Très fréquent	Bouffées de chaleur.	Peu fréquent	Hypertension, hypotension.	<p>Tableau 1: Effets indésirables dans les études cliniques avec ELIGARD</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Infections et infestations</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Fréquent</td> <td>Rhino-pharyngite.</td> </tr> <tr> <td>Peu fréquent</td> <td>Infection des voies urinaires, infection cutanée locale.</td> </tr> <tr> <th colspan="2">Troubles du métabolisme et de la nutrition</th> </tr> <tr> <td>Peu fréquent</td> <td>Diabète sévère.</td> </tr> <tr> <th colspan="2">Affections psychiatriques</th> </tr> <tr> <td>Peu fréquent</td> <td>Cauchemars, dépression, diminution de la libido.</td> </tr> <tr> <th colspan="2">Affections du système nerveux</th> </tr> <tr> <td>Peu fréquent</td> <td>Vertige, céphalée, hypoesthésie, insomnie, troubles du goût et de l'odorat.</td> </tr> <tr> <td>Rare</td> <td>Mouvements anormaux et involontaires.</td> </tr> <tr> <th colspan="2">Affections vasculaires</th> </tr> <tr> <td>Très fréquent</td> <td>Bouffées de chaleur.</td> </tr> <tr> <td>Peu fréquent</td> <td>Hypertension, hypotension.</td> </tr> </tbody> </table>	Infections et infestations		Fréquent	Rhino-pharyngite.	Peu fréquent	Infection des voies urinaires, infection cutanée locale.	Troubles du métabolisme et de la nutrition		Peu fréquent	Diabète sévère.	Affections psychiatriques		Peu fréquent	Cauchemars, dépression, diminution de la libido.	Affections du système nerveux		Peu fréquent	Vertige, céphalée, hypoesthésie, insomnie, troubles du goût et de l'odorat.	Rare	Mouvements anormaux et involontaires.	Affections vasculaires		Très fréquent	Bouffées de chaleur.	Peu fréquent	Hypertension, hypotension.
Infections et infestations																																																							
Peu fréquent	Infection des voies urinaires.																																																						
Rare	Infection cutanée locale.																																																						
Effets sur le métabolisme et de la nutrition																																																							
Peu fréquent	Diabète sévère.																																																						
Effets psychiatriques																																																							
Peu fréquent	Cauchemars, dépression, diminution de la libido.																																																						
Effets sur le système nerveux																																																							
Fréquent	Hypoesthésie.																																																						
Peu fréquent	Vertige, céphalée, insomnie, troubles du goût et de l'odorat.																																																						
Rare	Mouvements anormaux et involontaires.																																																						
Effets vasculaires																																																							
Très fréquent	Bouffées de chaleur.																																																						
Peu fréquent	Hypertension, hypotension.																																																						
Infections et infestations																																																							
Fréquent	Rhino-pharyngite.																																																						
Peu fréquent	Infection des voies urinaires, infection cutanée locale.																																																						
Troubles du métabolisme et de la nutrition																																																							
Peu fréquent	Diabète sévère.																																																						
Affections psychiatriques																																																							
Peu fréquent	Cauchemars, dépression, diminution de la libido.																																																						
Affections du système nerveux																																																							
Peu fréquent	Vertige, céphalée, hypoesthésie, insomnie, troubles du goût et de l'odorat.																																																						
Rare	Mouvements anormaux et involontaires.																																																						
Affections vasculaires																																																							
Très fréquent	Bouffées de chaleur.																																																						
Peu fréquent	Hypertension, hypotension.																																																						

Rare	Syncope, collapsus.	Rare	Syncope, collapsus.
Effets respiratoires, thoraciques et médiastinaux		Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Rhinorrhée.	Peu fréquent	Rhinorrhée, dyspnée .
Effets gastro-intestinaux		Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Nausées, dyspepsie , diarrhée.	Fréquent	Nausées, diarrhée.
Peu fréquent	Constipation, bouche sèche.	Peu fréquent	Constipation, bouche sèche, dyspepsie , vomissements .
Rare	Flatulence, éructation, météorisme .	Rare	Flatulence, éructation.
Effets cutanés et des tissus sous-cutanés		Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	Ecchymoses, érythème.	Très fréquent	Ecchymoses, érythème.
Fréquent	Prurit.	Fréquent	Prurit, sudation nocturne .
Peu fréquent	Sueur froide, sudation nocturne , hypersudation.	Peu fréquent	Sueur froide, hypersudation.
Rare	Alopécie, éruption cutanée.	Rare	Alopécie, éruption cutanée.
Effets musculo-squelettiques des tissus conjonctifs et osseux		Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Fréquent	Arthralgie.	Fréquent	Arthralgie, douleur des membres , myalgie .
Peu fréquent	Dorsalgie, crampe musculaire.	Peu fréquent	Dorsalgie, crampe musculaire.
Effets rénaux et urinaires		Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquent	Diminution de la fréquence de miction, miction difficile, dysurie, nycturie, oligurie.	Fréquent	Diminution de la fréquence de miction, miction difficile, dysurie, nycturie, oligurie.
Peu fréquent	Spasmes de la vessie, hématurie, aggravation de la fréquence urinaire, rétention urinaire.	Peu fréquent	Spasmes de la vessie, hématurie, aggravation de la fréquence urinaire, rétention urinaire.
Effets sur le système reproductif et mammaire		Affections des organes de reproduction et du sein	
Fréquent	Sensibilité mammaire, atrophie testiculaire, douleur testiculaire, stérilité, hypertrophie mammaire.	Fréquent	Sensibilité mammaire, atrophie testiculaire, douleur testiculaire, stérilité, hypertrophie mammaire.
Peu fréquent	Gynécomastie, impuissance, troubles testiculaires.	Peu fréquent	Gynécomastie, impuissance, troubles testiculaires.
Rare	Douleur mammaire.	Rare	Douleur mammaire.
Effets généraux et réactions au site d'administration		Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Brûlure au site d'injection, paresthésie au site d'injection.	Très fréquent	Fatigue , brûlure au site d'injection, paresthésie au site d'injection.
Fréquent	Fatigue , douleur au site d'injection, hématome au site d'injection, rigidités, faiblesse.	Fréquent	Malaise , douleur au site d'injection, hématome au site d'injection, picotements au site d'injection , rigidités, faiblesse.
Peu fréquent	Prurit au site d'injection, léthargie, douleur, fièvre.	Peu fréquent	Prurit au site d'injection, léthargie, douleur, fièvre.
		Rare	Ulcération au site d'injection .
		Très rare	Nécrose au site d'injection .

Troubles du système sanguin et lymphatique	
Fréquent	Perturbations hématologiques.
Examens complémentaires	
Fréquent	Augmentation de la créatinine phosphokinase sanguine, prolongation du temps de coagulation.
Peu fréquent	Augmentation de l'alanine aminotransferase, augmentation des triglycérides sanguins, augmentation du temps de prothrombine, prise de poids.

D'autres événements indésirables ont été rapportés en général dans le cas d'un traitement par l'acétate de leuproréline, incluant **impuissance, diminution de la libido (conséquences pharmacologiques de la diminution du taux de testostérone)** œdème périphérique, embolie pulmonaire, palpitations, myalgie, hypotonie musculaire, frissons, **dyspnée, vertiges**, éruption cutanée, amnésie, troubles de la vision et **troubles de la sensibilité cutanée**.

Une nécrose d'un adénome pituitaire pré-existant a été rarement décrite après administration d'un traitement par agoniste de la GnRH qu'il soit à action immédiate ou prolongée. De rares cas de leucopénie et de thrombopénie ont été signalés. Des modifications de la tolérance au glucose ont été rapportées. Les événements indésirables locaux rapportés après injection d'ELIGARD sont typiques de ceux fréquemment associés à des produits similaires injectés par voie sous-cutanée. **Une légère sensation de brûlure transitoire est très fréquente après l'injection. Une douleur, un érythème, un hématome, et un prurit sont fréquents après l'injection. Une induration et une ulcération sont peu fréquentes.**

Tableau 2 : Incidence des événements indésirables locaux par rapport au nombre d'injections

Sensation de brûlure	29%
Douleur	4,6%
Erythème	2,5%
Ecchymose	2,5%
Prurit	1,8%
Induration	0,4%
Ulcération	0,1%

Généralement, ces événements indésirables localisés survenant après une injection sous-cutanée sont **modérés** et décrits comme étant de courte durée.

Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquent	Perturbations hématologiques.
Investigations	
Fréquent	Augmentation de la créatinine phosphokinase sanguine, prolongation du temps de coagulation.
Peu fréquent	Augmentation de l'alanine aminotransferase, augmentation des triglycérides sanguins, augmentation du temps de prothrombine, prise de poids.

D'autres événements indésirables ont été rapportés en général dans le cas d'un traitement par l'acétate de leuproréline, incluant

œdème périphérique, embolie pulmonaire, palpitations, myalgie, hypotonie musculaire, **une altération de la sensation cutanée**, frissons, **vertiges d'origine périphérique**, éruption cutanée, amnésie et troubles de la vision.

Un infarctus d'une apoplexie pituitaire pré-existante a été rarement décrite après administration d'un traitement par agoniste de la GnRH qu'il soit à action immédiate ou prolongée. De rares cas de leucopénie et de thrombopénie ont été signalés. Des modifications de la tolérance au glucose ont été rapportées. Les événements indésirables locaux rapportés après injection d'ELIGARD sont similaires à ceux associés à des produits similaires injectés par voie sous-cutanée.

Généralement, ces événements indésirables localisés survenant après une injection sous-cutanée sont **légers** et décrits comme étant de courte durée.

Variations de la densité osseuse

Une diminution de la densité osseuse a été rapportée dans la littérature médicale chez les hommes ayant bénéficié d'une orchidectomie ou ceux traités par un agoniste de la GnRH. Il est probable qu'un traitement à long terme par ELIGARD révèle des signes d'aggravation d'ostéoporose, en ce qui concerne l'augmentation du risque de fracture d'origine ostéoporotique (voir rubrique 4.4).

Accentuation des signes et symptômes de la maladie

Le traitement par ELIGARD peut entraîner une accentuation des signes et symptômes de la maladie au cours des premières semaines de traitement. Une aggravation des affections telles que métastases vertébrales et/ou obstruction urinaire ou hématurie peut faire apparaître des problèmes neurologiques tels que faiblesse et/ou paresthésies des membres inférieurs ou une accentuation des symptômes urinaires.

Variations de la densité osseuse

Une diminution de la densité osseuse a été rapportée dans la littérature médicale chez les hommes ayant bénéficié d'une orchidectomie ou ceux traités par un agoniste de la GnRH. Il est probable qu'un traitement à long terme par leuproréline révèle des signes d'aggravation d'ostéoporose, en ce qui concerne l'augmentation du risque de fracture d'origine ostéoporotique (voir rubrique 4.4).

Accentuation des signes et symptômes de la maladie

Le traitement par l'acétate de leuproréline peut entraîner une accentuation des signes et symptômes de la maladie au cours des premières semaines de traitement. Une aggravation des affections telles que métastases vertébrales et/ou obstruction urinaire ou hématurie peut faire apparaître des problèmes neurologiques tels que faiblesse et/ou paresthésies des membres inférieurs ou une accentuation des symptômes urinaires.