

MENTIONS LEGALES ELIGARD™ 7,5 mg, 22,5 mg et 45 mg
(ML ELIGARD 2019-1_Janvier 2019)

DENOMINATION DU MEDICAMENT : ELIGARD 7,5 mg, poudre et solvant pour solution injectable. ELIGARD 22,5 mg, poudre et solvant pour solution injectable. ELIGARD 45 mg, poudre et solvant pour solution injectable.

COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE : ELIGARD 7,5 mg : Une seringue pré-remplie de poudre pour solution injectable contient 7,5 mg d'acétate de leuproréline, correspondant à 6,96 mg de leuproréline. ELIGARD 22,5 mg : Une seringue pré-remplie de poudre pour solution injectable contient 22,5 mg d'acétate de leuproréline, correspondant à 20,87 mg de leuproréline. ELIGARD 45 mg : Une seringue pré-remplie de poudre pour solution injectable contient 45 mg d'acétate de leuproréline, correspondant à 41,7 mg de leuproréline. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique « Liste des excipients ».

FORME PHARMACEUTIQUE : Poudre et solvant pour solution injectable. Poudre (seringue B) : Seringue pré-remplie avec une poudre blanche à blanc cassé. Solvant (seringue A) : Seringue pré-remplie avec une solution limpide, incolore à jaune/marron pâle (pour ELIGARD 7,5 mg) et incolore à jaune pâle (pour ELIGARD 22,5 mg et 45 mg).

DONNEES CLINIQUES : **Indications thérapeutiques :** ELIGARD est indiqué pour le traitement du cancer de la prostate hormono-dépendant à un stade avancé et en association avec la radiothérapie dans le traitement du cancer de la prostate localisé à haut risque et localement avancé hormono-dépendant.

Posologie et mode d'administration : **Posologie :** *Homme adulte :* ELIGARD doit être administré sous la responsabilité d'un professionnel de santé ayant les compétences nécessaires pour surveiller la réponse au traitement. ELIGARD est administré une fois par mois (ELIGARD 7,5 mg), une fois tous les trois mois (ELIGARD 22,5 mg) ou tous les six mois (ELIGARD 45 mg), en injection sous-cutanée unique. La solution injectée forme un dépôt médicamenteux solide et assure une libération continue d'acétate de leuproréline pendant un mois (ELIGARD 7,5 mg), trois mois (ELIGARD 22,5 mg) ou six mois (ELIGARD 45 mg). En règle générale, le traitement du cancer avancé de la prostate par ELIGARD doit être poursuivi à long terme et ne doit pas être interrompu en cas de rémission ou d'amélioration. ELIGARD peut être utilisé en traitement néoadjuvant ou adjuvant en association avec la radiothérapie dans le cancer de la prostate localisé à haut risque et localement avancé. La réponse au traitement par ELIGARD doit être surveillée en procédant à des examens cliniques et à l'analyse des taux sériques de l'antigène spécifique de la prostate (PSA). Des études cliniques ont montré que la testostéronémie augmentait au cours des 3 premiers jours de traitement chez la plupart des patients non orchidectomisés et diminuait ensuite en 3 à 4 semaines pour atteindre des valeurs inférieures aux taux de castration médicale. Une fois atteints, ces taux se maintiennent aussi longtemps que le traitement est poursuivi (remontées transitoires de testostérone < 1%). Dans le cas où la réponse d'un patient paraît être sub-optimale, il faut s'assurer que la testostéronémie a atteint des taux de castration ou qu'elle se maintient à ces taux. Un manque d'efficacité pouvant survenir du fait d'une mauvaise préparation, reconstitution ou administration, un dosage de la testostéronémie doit être réalisé en cas d'erreur de manipulation suspectée ou avérée (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). Chez les patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration n'ayant pas subi de castration chirurgicale, recevant un traitement par agoniste de la GnRH, tel que la leuproréline, et éligibles à un traitement à base d'inhibiteurs de la synthèse des androgènes ou d'inhibiteurs des récepteurs aux androgènes, le traitement par agoniste de la GnRH peut être poursuivi.

Population pédiatrique : La sécurité et l'efficacité chez les enfants âgés de 0 à 18 ans n'ont pas été établies (voir rubrique « Contre-indications »).

Populations particulières de patients : Aucune étude clinique n'a été réalisée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale.

Mode d'administration : ELIGARD doit être préparé, reconstitué et administré uniquement par un professionnel de santé ayant pris connaissance des instructions relatives aux étapes de reconstitution et d'administration. Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir rubrique : « Précautions particulières d'élimination et de manipulation ». En cas de préparation inadéquate du produit, ce dernier ne doit pas être administré. Le contenu des deux seringues stériles pré-remplies doit être mélangé juste avant l'administration d'ELIGARD par injection sous-cutanée. Au vu des données chez l'animal, une injection intra-artérielle ou intraveineuse doit absolument être évitée. Comme pour les autres médicaments administrés par injection sous-cutanée, il est recommandé de changer régulièrement de site d'injection.

Contre-indications : ELIGARD est contre-indiqué chez les femmes et les enfants. Hypersensibilité à l'acétate de leuproréline, aux autres agonistes de la GnRH ou à l'un des excipients listés dans la rubrique « Liste des excipients ». Chez les patients ayant subi précédemment une orchidectomie (comme avec les autres agonistes de la GnRH, ELIGARD n'entraîne pas de diminution

additionnelle du taux de testostérone sérique dans le cas de castration chirurgicale). ELIGARD ne doit pas être utilisé en monothérapie chez les patients atteints de cancer de la prostate avec compression médullaire ou métastases vertébrales (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

Mises en garde spéciales et précautions d'emploi : Reconstitution correcte du médicament : Un manque d'efficacité clinique peut survenir du fait d'une reconstitution incorrecte du produit. Se référer à la rubrique « Posologie et mode d'administration » et à la rubrique « Précautions particulières d'élimination et de manipulation » pour les instructions relatives à la préparation et à l'administration du produit ainsi que pour le dosage de la testostéronémie en cas d'erreur de manipulation suspectée ou avérée.

Un traitement par suppression androgénique peut allonger l'intervalle QT : Chez les patients présentant des antécédents ou des facteurs de risques de l'allongement de l'intervalle QT, et chez les patients recevant de manière concomitante des médicaments susceptibles d'allonger l'intervalle QT (voir rubrique « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »), les médecins doivent évaluer le rapport bénéfice / risque en prenant en compte le risque potentiel de torsades de pointes avant l'initiation du traitement par ELIGARD.

Maladies cardiovasculaires : risque accru de développer un infarctus du myocarde, décès par arrêt cardiaque et accident vasculaire cérébral ont été rapportés lors de l'utilisation d'agonistes de la GnRH chez certains patients. Le risque semble faible sur la base des rapports publiés et devra être évalué attentivement en fonction des facteurs de risque cardiovasculaires des patients atteints d'un cancer de la prostate lors du choix du traitement. L'apparition de symptômes et des signes évocateurs de maladies cardiovasculaires doit être surveillée chez les patients traités par un agoniste de la GnRH et traités, conformément aux recommandations en vigueur.

Élévation transitoire du taux de testostérone : L'acétate de leuproréline, comme les autres agonistes de la GnRH, entraîne une élévation transitoire des concentrations sériques de testostérone, de dihydrotestostérone et des phosphatases acides pendant la première semaine de traitement. Les patients peuvent ressentir une aggravation des symptômes ou voir apparaître de nouveaux symptômes tels que douleurs osseuses, neuropathie, hématurie, obstruction urétérale ou vésicale (voir rubrique « Effets indésirables »). Ces symptômes cèdent habituellement à la poursuite du traitement. L'administration associée d'un anti-androgène approprié doit être envisagée 3 jours avant le traitement par leuproréline et poursuivie pendant les deux à trois premières semaines de traitement. Il a été observé que ces modalités permettent de prévenir les conséquences d'une augmentation initiale de testostérone sérique. Après castration chirurgicale, ELIGARD n'entraîne pas de diminution supplémentaire de la testostéronémie chez les sujets masculins.

Densité osseuse : Une diminution de la densité osseuse a été rapportée dans la littérature médicale chez les hommes ayant subi une orchidectomie ou ayant été traités par un agoniste de la GnRH (voir rubrique « Effets indésirables »). Le traitement anti-androgène augmente de façon significative le risque de fractures secondaires à une ostéoporose. Il n'existe qu'un nombre limité de données à ce sujet. Des fractures secondaires à une ostéoporose ont été observées chez 5% des patients après 22 mois de traitement pharmacologique androgénosuppresseur et chez 4% des patients après 5 à 10 ans de traitement. Le risque de fractures d'origine ostéoporotique est généralement plus élevé que le risque de fractures pathologiques. En dehors d'un déficit prolongé en testostérone, un âge avancé, le tabagisme et la consommation de boissons alcoolisées, l'obésité et l'insuffisance d'exercice physique peuvent aussi favoriser le développement d'une ostéoporose.

Apoplexie pituitaire : 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.

Hyperglycémie et diabète : Une hyperglycémie et une augmentation du risque de développer un diabète ont été rapportées chez des hommes traités par des agonistes de la GnRH. Une hyperglycémie peut être due au développement d'un diabète sucré ou à l'aggravation du contrôle glycémique chez des patients diabétiques. Chez les patients traités par un agoniste de la GnRH, il faut surveiller périodiquement la glycémie et/ou l'hémoglobine glyquée (HbA1c) et prendre en charge ces patients selon les recommandations actuelles de traitement de l'hyperglycémie ou du diabète.

Convulsions : Des cas de convulsions ont été signalés après la commercialisation chez des patients traités par acétate de leuproréline avec ou sans antécédents de facteurs prédisposants. Ces convulsions doivent être prises en charge selon la pratique clinique actuelle.

Autres événements : Des cas d'obstruction urétérale et de compression médullaire susceptibles d'entraîner une paralysie avec ou sans complications fatales, ont été rapportés avec les agonistes de la GnRH. L'apparition d'une compression médullaire ou d'une insuffisance rénale impose l'instauration d'un traitement standard de ces complications. Les patients ayant des métastases vertébrales et/ou cérébrales ainsi que les patients ayant une obstruction des voies urinaires devront être

étroitement surveillés pendant les premières semaines de traitement. **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions :** Aucune étude pharmacocinétique d'interaction médicamenteuse n'a été réalisée avec ELIGARD. Il n'existe aucune description d'éventuelles interactions de l'acétate de leuproréline avec d'autres médicaments. Le traitement par suppression androgénique étant susceptible d'allonger l'intervalle QT, l'utilisation concomitante d'ELIGARD avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT, ou des médicaments capables d'induire des torsades de pointes tels que les antiarythmiques de classe IA (par exemple quinidine, disopyramide) ou de classe III (par exemple amiodarone, sotalol, dofetilide, ibutilide), la méthadone, la moxifloxacine, les antipsychotiques, etc. doit être évaluée avec précaution (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

Fertilité, grossesse et allaitement : Sans objet du fait qu'ELIGARD est contre-indiqué chez les femmes.

Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines : Les effets d'ELIGARD sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. La fatigue, les vertiges et les troubles de la vision étant des effets indésirables possibles du traitement ou la conséquence de la maladie sous-jacente, l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines peut être altérée.

Effets indésirables : 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, des nausées et une fatigue ainsi qu'une irritation locale transitoire au niveau du point d'injection. Des bouffées de chaleur légères à modérées (pour ELIGARD 7,5 mg et 45 mg) et légères (pour ELIGARD 22,5 mg) apparaissent chez 58% des patients environ. Liste tabulée des effets indésirables : 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). Effets indésirables dans les études cliniques avec Eligard : **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, sensation de vertiges. Rare : mouvements anormaux et involontaires. **Affections cardiaques :** Fréquence indéterminée : allongement de l'intervalle QT (voir rubriques « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions ») **Affections vasculaires :** Très fréquent : bouffées de chaleur. Peu fréquent : hypertension, hypotension. Rare : syncope, collapsus. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :** Peu fréquent : rhinorrhée, dyspnée. Fréquence indéterminée : pneumopathie interstitielle. **Affections gastro-intestinales :** Fréquent : nausées, diarrhée, gastro-entérite/colite. Peu fréquent : constipation, bouche sèche, dyspepsie, vomissements. Rare : flatulence, éructation. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané :** Très fréquent : ecchymoses, érythème. Fréquent : prurit, sudation nocturne. Peu fréquent : sueur froide, hypersudation. Rare : alopecie, éruption cutanée. **Affections musculo-squelettiques et systémiques :** Fréquent : arthralgie, douleur des membres, myalgie, frissons, faiblesse. Peu fréquent : dorsalgie, crampes musculaires. **Affections du rein et des voies urinaires :** 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. **Affections des organes de reproduction et du sein :** Fréquent : sensibilité mammaire, atrophie testiculaire, douleur testiculaire, stérilité, hypertrophie mammaire, dysfonction érectile, diminution de la taille du pénis. Peu fréquent : gynécomastie, impuissance, troubles testiculaires. Rare : douleur mammaire. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration :** Très fréquent : fatigue, brûlure au site d'injection, paresthésie au site d'injection. Fréquent : Malaise, douleur au site d'injection, hématome au site d'injection, picotements au site d'injection. Peu fréquent : prurit au site d'injection, induration au site d'injection, léthargie, douleur, fièvre. Rare : ulcération au site d'injection. Très rare : nécrose au site d'injection. **Affections hématologiques et du système lymphatique :** Fréquent : perturbations hématologiques, anémie. **Investigations :** Fréquent : augmentation de la créatinine phosphokinase sanguine, prolongation du temps de coagulation. Peu fréquent : augmentation de l'alanine aminotransférase, 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, éruption cutanée, amnésie et troubles de la vision. Une atrophie musculaire a été observée lors de l'utilisation prolongée de

médicaments appartenant à cette classe pharmacologique. Un infarctus d'une apoplexie pituitaire préexistante 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. Des convulsions ont été rapportées suite à l'administration d'un agoniste/analogue de la GnRH (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). 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. De rares cas de réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes ont été rapportés après l'administration d'un agoniste/analogue de la GnRH. 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 analogue 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 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). 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. **Déclaration des effets indésirables suspectés** : La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance – Site internet : www.ansm.sante.fr. **Surdosage** : L'emploi abusif et le surdosage volontaire avec ELIGARD sont peu probables. Aucun cas d'emploi abusif ou de surdosage n'a été rapporté en pratique clinique avec l'acétate de leuproréline, mais si une exposition excessive se produisait, la surveillance du patient et l'administration d'un traitement symptomatique adjuvant sont recommandées. **PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES : Propriétés pharmacodynamiques : Classe pharmacothérapeutique : Analogues de l'hormone entraînant la libération de gonadotrophine. Code ATC : L02A E02.** L'acétate de leuproréline est un nonapeptide de synthèse, agoniste de l'hormone naturelle de libération des gonadotrophines (GnRH) qui, en cas d'administration prolongée, entraîne une inhibition de la sécrétion des gonadotrophines hypophysaires et une suppression de la synthèse des stéroïdes testiculaires chez l'homme. Cet effet est réversible à l'arrêt du traitement médicamenteux. Cependant, l'agoniste possède une action plus puissante que l'hormone naturelle et le temps nécessaire pour restaurer les taux de testostérone peut varier selon les patients. L'administration d'acétate de leuproréline entraîne une élévation initiale des taux circulants d'hormones lutéinisantes (LH) et d'hormones de stimulation folliculaire (FSH), responsables d'une élévation transitoire chez l'homme des concentrations de stéroïdes d'origine gonadique, testostérone et dihydrotestostérone. L'administration continue d'acétate de leuproréline entraîne une diminution des taux de LH et de FSH. Chez l'homme, la testostérone diminue en dessous du seuil de castration (≤ 50 ng/dL). Ces diminutions apparaissent trois à cinq semaines (pour ELIGARD 7,5 mg et 22,5 mg), trois à quatre semaines (pour ELIGARD 45 mg) après l'instauration du traitement. Les taux moyens de testostérone à six mois sont $6,1 (\pm 0,4)$ ng/dL (ELIGARD 7,5 mg), $10,1 (\pm 0,7)$ ng/dL (ELIGARD 22,5 mg), $10,4 (\pm 0,53)$ ng/dL (ELIGARD 45 mg), comparables aux taux observés après orchidectomie bilatérale. ELIGARD 7,5 mg : La testostéronémie de tous les patients dans l'étude clinique pivotale a atteint des taux de castration à 6 semaines ; 94 % l'ont atteint à J28 et 98 % à J35. ELIGARD 22,5 mg : La testostéronémie de tous les patients qui ont reçu la dose de 22,5 mg de leuproréline dans l'étude clinique pivotale a atteint des taux de castration à 5 semaines ; 99 % l'ont atteint à J28. ELIGARD 45 mg : La testostéronémie de tous les patients sauf un qui ont reçu la dose de 45 mg de leuproréline dans l'étude clinique pivotale a atteint des taux de castration à 4 semaines. Chez la grande majorité des patients, les taux de testostérone étaient en dessous de 20 ng/dL : le bénéfice clinique de ces taux faibles n'a pas encore été établi. Les taux de PSA diminuent de 94 % (ELIGARD 7,5 mg), de 98 % (ELIGARD 22,5 mg) et de 97% (ELIGARD 45 mg) après six mois. Des études à long terme ont montré que la poursuite du traitement maintenait la testostéronémie à des valeurs inférieures au seuil de castration pendant une période allant jusqu'à sept ans, et probablement indéfiniment. La taille de la tumeur n'a pas été mesurée directement pendant le programme d'étude clinique, mais on a observé une réponse indirecte de la tumeur comme l'indique une réduction du taux moyen de PSA de 94 % avec ELIGARD 7,5 mg, de 98 % avec ELIGARD 22,5 mg et de 97% avec ELIGARD 45 mg. Un essai clinique de phase III randomisé a été mené chez 970

patients présentant un cancer de la prostate localement avancé (principalement de stades T2c à T4, et de stades T1c à T2b avec adénopathie(s) régionale(s) chez certains patients), dont 483 ont suivi un traitement par suppression androgénique de courte durée (6 mois) en association avec une radiothérapie et 487 un traitement par suppression androgénique prolongé (3 ans) en association avec une radiothérapie. Une analyse de non-infériorité a été effectuée pour comparer le traitement hormonal concomitant et adjuvant par un agoniste de la GnRH (triptoréline ou goséréline) de courte durée et de longue durée. Le taux de mortalité globale à 5 ans était respectivement de 19,0 % et 15,2 % dans les groupes de traitement de courte durée et de longue durée. Le Hazard Ratio observé de 1,42 avec une limite supérieure de 1,79 de l'IC à 95,71 % unilatéral ou de 1,09 de l'IC à 95,71 % bilatéral ; 1,85 ($p = 0,65$ pour la non-infériorité) montre que l'association de la radiothérapie et d'un traitement par suppression androgénique de 6 mois induit une survie inférieure par rapport à la radiothérapie associée à un traitement par suppression androgénique de 3 ans. La survie globale à 5 ans est respectivement de 84,8 % et 81,0 % avec le traitement de longue durée et le traitement de courte durée. La qualité de vie globale évaluée à l'aide du questionnaire QLQ-C30 n'était pas significativement différente entre les deux groupes ($p = 0,37$). Les résultats sont dus principalement à la population de patients présentant des tumeurs localement avancées. Les arguments étayant l'indication dans le cancer de la prostate localisé à haut risque sont basés sur des études publiées relatives à l'association de la radiothérapie et d'analogues de la GnRH, dont l'acétate de leuproréline. Les données cliniques de cinq études publiées ont été analysées (EORTC 22863, RTOG 85-31, RTOG 92-02, RTOG 8610 et D'Amico *et al.*, JAMA, 2004), elles démontrent toutes un bénéfice de l'association d'un analogue de la GnRH et de la radiothérapie. Il n'était pas possible de distinguer clairement dans les études publiées les populations étudiées respectives pour les indications dans le cancer de la prostate localement avancé et dans le cancer de la prostate localisé à haut risque. Les données cliniques ont montré qu'une radiothérapie suivie d'un traitement par suppression androgénique de 3 ans est préférable à une radiothérapie suivie d'un traitement par suppression androgénique de 6 mois. Chez les patients présentant un cancer de stade T3 à T4 qui reçoivent une radiothérapie, la durée du traitement par suppression androgénique préconisée dans les recommandations médicales est de 2 à 3 ans.

Propriétés pharmacocinétiques : Absorption : Chez les patients atteints d'un cancer avancé de la prostate, les concentrations sériques moyennes de leuproréline augmentent après l'injection initiale et atteignent 25,3 ng/mL après 4 - 8 heures (C_{max}) pour ELIGARD 7,5 mg, 127 ng/mL après 4,6 heures (C_{max}) pour ELIGARD 22,5 mg et 82 ng/mL après 4,4 heures (C_{max}) pour ELIGARD 45 mg. Après l'augmentation initiale survenant après chaque injection (phase plateau observée après chaque injection du 2^{ème} au 28^{ème} jour pour ELIGARD 7,5 mg, du 3^{ème} au 84^{ème} jour pour ELIGARD 22,5 mg et du 3^{ème} au 168^{ème} jour pour ELIGARD 45 mg), les concentrations sériques restent relativement constantes (0,28 – 1,67 ng/mL pour ELIGARD 7,5 mg, 0,2 – 2 ng/mL pour ELIGARD 22,5 mg et 45 mg). Il n'existe aucun élément indiquant une accumulation au cours de l'administration répétée.

Distribution : Le volume moyen de distribution de la leuproréline à l'état d'équilibre après une administration intraveineuse en bolus à des volontaires sains de sexe masculin était de 27 litres. *In vitro*, la liaison aux protéines plasmatiques humaines varie entre 43% et 49%.

Elimination : Chez des volontaires sains de sexe masculin, l'administration intraveineuse en bolus de 1 mg d'acétate de leuproréline a entraîné une clairance systémique moyenne de 8,34 L/h, avec une demi-vie d'élimination terminale d'environ 3 heures selon un modèle à deux compartiments. Aucune étude d'excrétion du médicament n'a été réalisée avec ELIGARD. Aucune étude sur le métabolisme d'ELIGARD n'a été réalisée.

Données de sécurité préclinique : Les études pré-cliniques avec l'acétate de leuproréline ont montré des effets sur le système de reproduction des deux sexes, effets attendus compte-tenu du profil pharmacologique connu. Ces effets se sont révélés réversibles après l'arrêt du traitement et une période appropriée de régénération. L'acétate de leuproréline n'a pas révélé d'activité tératogène. Une embryotoxicité/létalité a été observée chez le lapin, liée aux effets pharmacologiques de l'acétate de leuproréline sur le système reproductif. Des études de cancérogénicité ont été réalisées chez le rat et la souris pendant 24 mois. Chez le rat, une augmentation dose-dépendante des apoplexies pituitaires a été observée après administration sous-cutanée aux doses de 0,6 à 4 mg/kg/jour. Aucun effet de ce type n'a été observé chez la souris. L'acétate de leuproréline et la formulation 1 mois ELIGARD 7,5 mg ne se sont pas révélés mutagènes lors de tests réalisés *in vitro* et *in vivo*.

DONNEES PHARMACEUTIQUES : Liste des excipients : Solvant (seringue A) : Poly (D, L-lactide co-glycolide) [(50 :50) pour ELIGARD 7,5 mg, (25 :75) pour ELIGARD 22,5 mg et (15:85) pour ELIGARD 45 mg], N-méthylpyrrolidone. Poudre (seringue B) : Aucun excipient.

Incompatibilités : La leuproréline contenue dans la seringue B doit être mélangée uniquement avec le solvant de la seringue A et ne doit pas être mélangée à d'autres médicaments.

Durée de conservation : 2 ans. Une fois que le produit a été sorti du réfrigérateur, il peut être conservé dans l'emballage d'origine à température ambiante (ne dépassant pas 25 °C) pendant 4 semaines maximum. Après première ouverture du plateau, la poudre

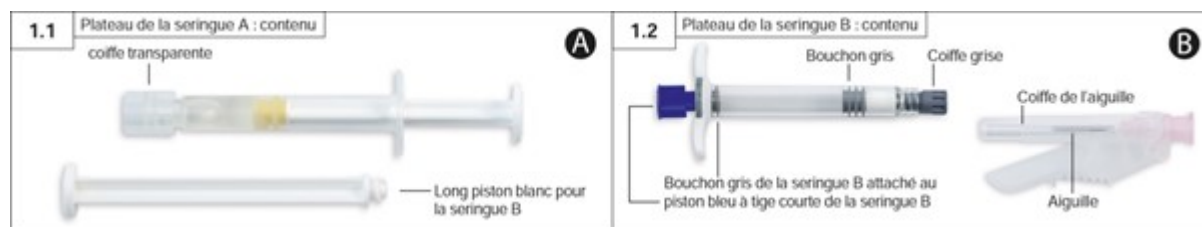
et le solvant pour solution injectable doivent être immédiatement utilisés pour reconstituer le médicament et l'administrer au patient. Une fois reconstitué : administrer le produit immédiatement, la viscosité de la solution augmentant avec le temps. **Précautions particulières de conservation :** A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité. Ce produit doit être à température ambiante avant l'injection. Le sortir du réfrigérateur environ 30 minutes avant utilisation. Une fois sorti du réfrigérateur, le produit peut être conservé dans son emballage d'origine à température ambiante (ne dépassant pas 25°C) pendant 4 semaines maximum. **Nature et contenu de l'emballage extérieur :** Deux seringues pré-remplies, une seringue en copolymère d'oléfine cyclique contenant la poudre (seringue B) et une seringue en polypropylène contenant le solvant (seringue A). Les seringues comportent toutes deux un système permettant le mélange. La seringue A possède un piston dont l'extrémité est en caoutchouc thermoplastique et est fermée avec un capuchon Luer Lock en polyéthylène ou polypropylène. L'extrémité de la seringue est composée de caoutchouc bromobutyle et les extrémités des deux pistons de la seringue B sont composés de caoutchouc chlorobutyle. Les présentations suivantes sont disponibles pour ELIGARD 7,5 mg : • Un kit consistant en deux plateaux thermoformés dans une boîte en carton. Un plateau contient une seringue A pré-remplie en polypropylène, un piston à tige longue et un sachet de dessiccant. L'autre plateau contient une seringue B pré-remplie en copolymère d'oléfine cyclique, une aiguille stérile 20 gauge et un sachet de dessiccant en silicone. • Une boîte grand modèle contenant 3 kits de 2 seringues pré-remplies (1 seringue A ; 1 seringue B). Les présentations suivantes sont disponibles pour ELIGARD 22,5 mg : • Un kit consistant en deux plateaux thermoformés dans une boîte en carton. Un plateau contient une seringue A pré-remplie en polypropylène, un piston à tige longue et un sachet de dessiccant. L'autre plateau contient une seringue B pré-remplie en copolymère d'oléfine cyclique, une aiguille stérile 20 gauge et un sachet de dessiccant en silicone. • Une boîte grand modèle contenant 2 kits de 2 seringues pré-remplies (1 seringue A ; 1 seringue B). Les présentations suivantes sont disponibles pour ELIGARD 45 mg : • Un kit consistant en deux plateaux thermoformés dans une boîte en carton. Un plateau contient une seringue A pré-remplie en polypropylène, un piston à tige longue pour la seringue B et un sachet de dessiccant. L'autre plateau contient une seringue B pré-remplie en copolymère d'oléfine cyclique, une aiguille stérile 18 gauge et un sachet de dessiccant. • Une boîte grand modèle contenant 2 kits de 2 seringues pré-remplies (1 seringue A ; 1 seringue B). Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées. **Précautions particulières d'élimination et de manipulation :**

Laisser le produit se réchauffer à température ambiante en le sortant du réfrigérateur environ 30 minutes avant utilisation.

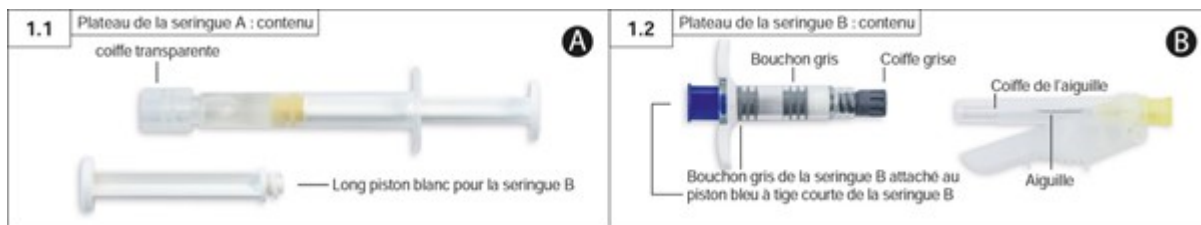
Merci de préparer en premier le patient pour l'injection, puis la préparation du produit, en suivant les instructions ci-dessous. En cas de préparation inadéquate du produit, ce dernier ne doit pas être administré, puisqu'un manque d'efficacité clinique peut survenir du fait d'une reconstitution incorrecte du produit.

Etape 1 : Ouvrir les deux plateaux (déchirer le papier aluminium par le coin reconnaissable par une petite bulle) et vider le contenu sur un plan de travail propre [deux plateaux, contenant la seringue A (Figure 1.1) et la seringue B (Figure 1.2)]. Jeter les sachets de dessiccants.

Pour Eligard 45 mg :



Pour Eligard 7,5 mg et Eligard 22,5 mg :

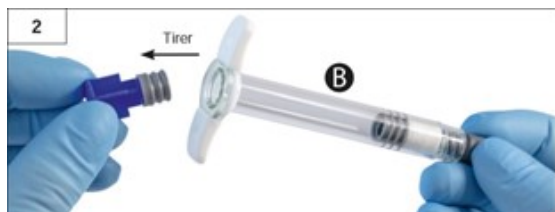


Etape 2 :

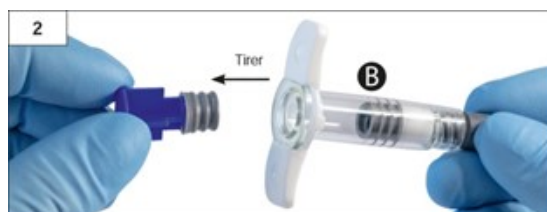
Tirer d'un coup sec, sans dévisser, le piston bleu à tige courte de la seringue B (Figure 2). Le bouchon gris attaché au piston bleu doit venir en même temps. Puis jeter ces derniers.

Ne pas essayer de mélanger le produit avec les deux bouchons gris en place dans la seringue B.

Pour Eligard 45 mg :

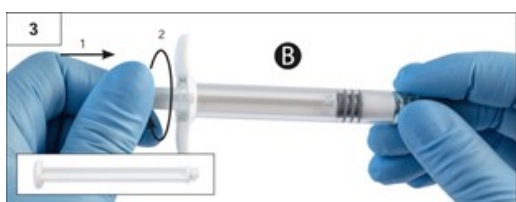


Pour Eligard 7,5 mg et Eligard 22,5 mg :



Etape 3 : Visser doucement le long piston blanc dans le bouchon gris restant dans la seringue B. (Figure 3).

Pour Eligard 45 mg :



Pour Eligard 7,5 mg et Eligard 22,5 mg :

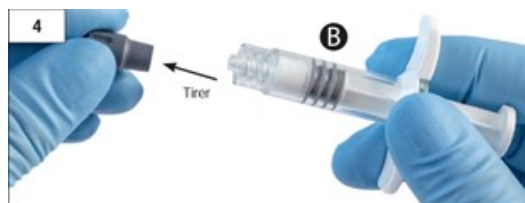


Etape 4 : Retirer la coiffe grise de la seringue B et mettre de côté la seringue (Figure 4).

Pour Eligard 45 mg :



Pour Eligard 7,5 mg et Eligard 22,5 mg :

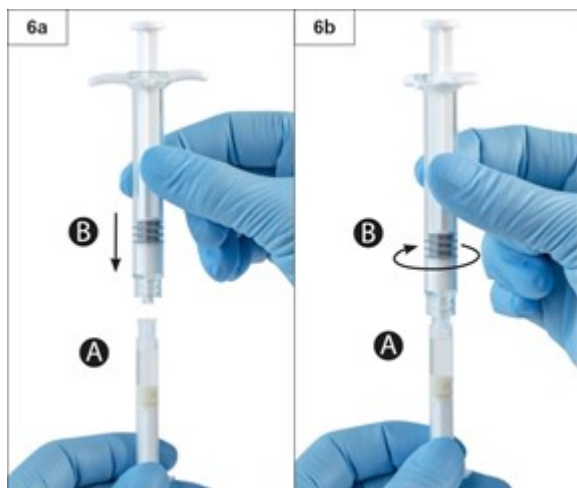


Etape 5 : Tenir la seringue A en position verticale, coiffe transparente en haut pour prévenir les fuites de liquide et dévisser la coiffe transparente de la seringue A (Figure 5).

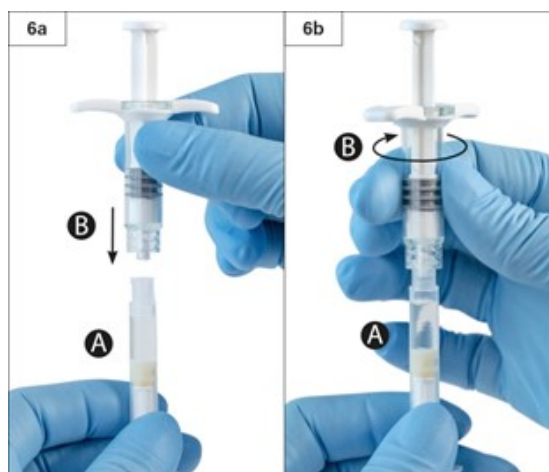


Etape 6 : Toujours en position verticale, relier les deux seringues l'une à l'autre : fixer la seringue B au dessus de la seringue A en poussant et tournant la seringue B dans la seringue A jusqu'à la sécurité (Figures 6a et 6b). **Ne pas trop serrer.**

Pour Eligard 45 mg :

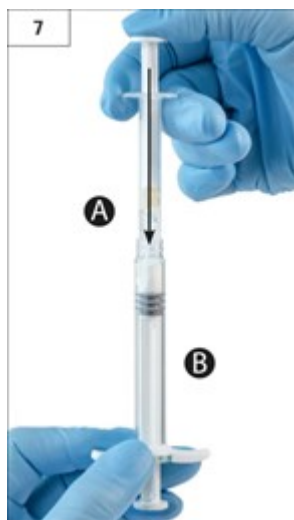


Pour Eligard 7,5 mg et Eligard 22,5 mg :



Etape 7 : Retourner les deux seringues connectées entre elles, en continuant à les tenir en position verticale, de façon à avoir la seringue B en bas ; injecter le liquide contenu dans la seringue A dans la seringue B contenant la poudre (acétate de leuproréline) (Figure 7).

Pour Eligard 45 mg :

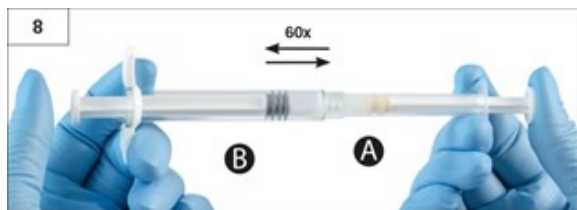


Pour Eligard 7,5 mg et Eligard 22,5 mg :

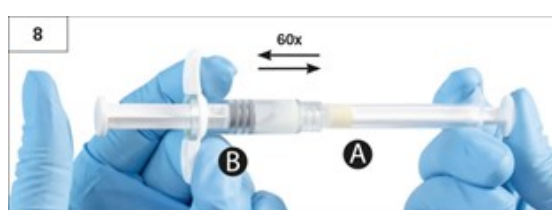


Etape 8 : En position horizontale, pousser et tirer alternativement, doucement les pistons des 2 seringues (une **soixantaine de fois au total**, ce qui prend environ 60 secondes) afin de mélanger parfaitement le produit et d'obtenir une suspension homogène, visqueuse (Figure 8). Ne pas incliner le système des seringues (sous peine de dévisser en partie les seringues et d'entraîner des fuites).

Pour Eligard 45 mg :



Pour Eligard 7,5 mg et Eligard 22,5 mg :



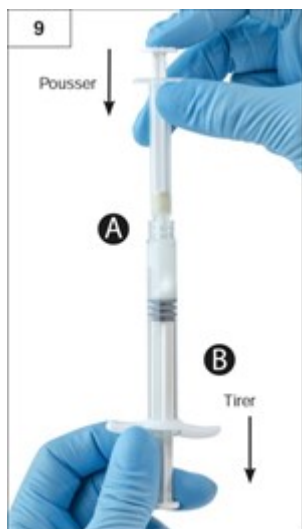
Parfaitement mélangé, le produit apparaîtra visqueux avec une gamme de couleur allant de l'incolore, à blanc, à marron pâle (ce qui inclut toutes les nuances du blanc au jaune pâle) pour ELIGARD 7,5 mg et de l'incolore, à blanc, à jaune pâle (ce qui inclut toutes les nuances du blanc au jaune pâle) pour ELIGARD 22,5 mg et 45 mg.

Merci de noter que le produit doit être mélangé comme décrit ; LE SECOUER NE MELANGERA PAS LE PRODUIT CORRECTEMENT.

Important : Après avoir procédé au mélange, passer à l'étape suivante immédiatement, le produit devenant de plus en plus visqueux avec le temps. Ne pas mettre au réfrigérateur le produit mélangé.

Etape 9 : Tenir les seringues en position verticale, la seringue B étant en bas. Les seringues doivent rester bien assemblées. Transférer tout le produit mélangé dans la seringue B (la seringue large pour Eligard 45 mg ; la seringue large et courte pour Eligard 7,5 mg et Eligard 22,5 mg) en poussant le piston de la seringue A et en tirant doucement le piston de la seringue B en même temps (Figure 9).

Pour Eligard 45 mg :



Pour Eligard 7,5 mg et Eligard 22,5 mg :



Etape 10 : Séparer la seringue A de la seringue B en continuant à appuyer fermement sur le piston de la seringue A (Figure 10).

S'assurer que le produit ne fuit pas car sinon l'aiguille ne sera pas correctement sécurisée.

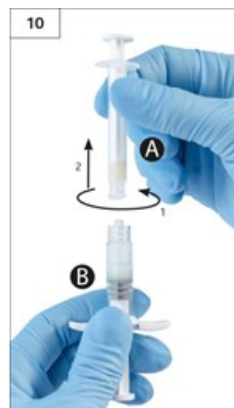
Merci de noter : Il pourra rester des petites bulles d'air ou une grosse bulle d'air dans la préparation. Ceci n'est pas gênant.

Au cours de cette étape, merci de ne pas essayer de purger les bulles d'air de la seringue B car le produit pourrait être perdu !

Pour Eligard 45 mg :



Pour Eligard 7,5 mg et Eligard 22,5 mg :



Etape 11 : ● Tenir la seringue B droite et retenir le piston blanc afin d'éviter toute perte du produit. ● Ouvrir le conditionnement de l'aiguille sécurisée en retirant le papier au dos de celui-ci et sortir l'aiguille sécurisée. **Ne pas retirer le dispositif de sécurité articulé.** ● Assembler l'aiguille sécurisée à la seringue B en tenant la seringue droite et en tournant délicatement l'aiguille d'environ trois quarts de tour dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à ce qu'elle soit immobilisée (Figure 11).

Ne pas trop serrer car ceci peut fissurer l'embase de l'aiguille, entraînant une fuite du produit durant l'injection.

Si l'embase de l'aiguille se fissure, semble endommagée ou présente la moindre fuite, le produit ne doit pas être utilisé. L'aiguille endommagée ne doit pas être substituée/remplacée et le produit ne doit pas être injecté. La totalité du produit doit être éliminée en toute sécurité.

Si l'embase de l'aiguille est endommagée, un nouveau produit doit être utilisé en remplacement.

Pour Eligard 45 mg :

Pour Eligard 7,5 mg et Eligard 22,5 mg :



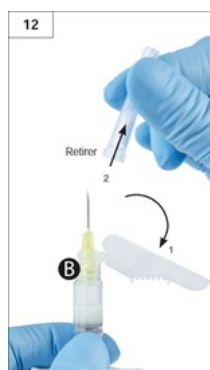
Etape 12 : Ecarter le dispositif de sécurité de l'aiguille et retirer le capuchon protecteur de l'aiguille avant administration du produit (Figure 12).

Important : N'enclenchez pas le dispositif de sécurité de l'aiguille avant l'administration.

Pour Eligard 45 mg :



Pour Eligard 7,5 mg et Eligard 22,5 mg :



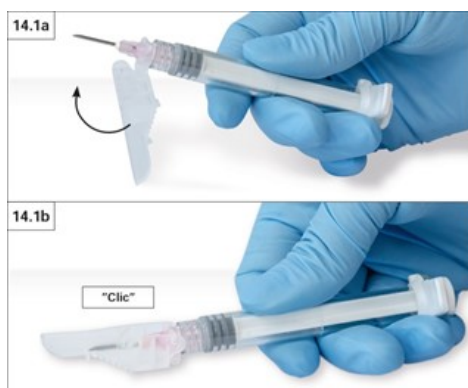
Etape 13 : Avant administration, purger les **grandes** bulles d'air de la seringue B. Administrer le produit par voie sous cutanée tout en maintenant le dispositif de sécurité écarté de l'aiguille.. Assurez-vous que la totalité du produit contenu dans la seringue B a bien été injecté.

Etape 14 : Après injection, verrouiller le dispositif de sécurité en suivant les instructions listées ci-dessous :

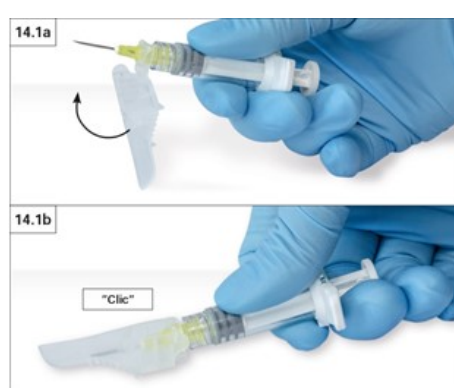
1. Fermeture sur une surface plane

Appuyer sur le dispositif de sécurité, levier en bas, sur une surface plane (Figure 14.1a et b) pour recouvrir l'aiguille et verrouiller le dispositif de sécurité.

Pour Eligard 45 mg :



Pour Eligard 7,5 mg et Eligard 22,5 mg :

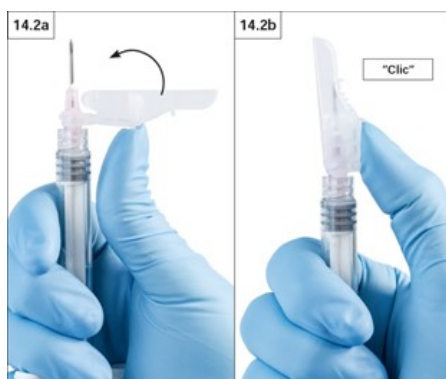


Un « Clic » confirme, de façon sonore et tactile, que le dispositif est verrouillé. En position verrouillée, la pointe de l'aiguille est complètement recouverte (Figure 14.1b).

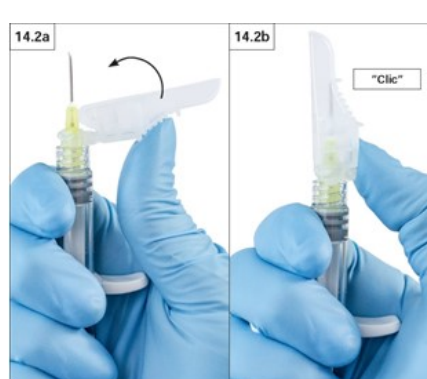
2. Fermeture avec votre pouce

Placer votre pouce sur le dispositif de sécurité (Figure 14.2a), recouvrir la pointe de l'aiguille et verrouiller le dispositif de sécurité.

Pour Eligard 45 mg :



Pour Eligard 7,5 mg et Eligard 22,5 mg :



Un « Clic » confirme, de façon sonore et tactile, que le dispositif est verrouillé. En position verrouillée, la pointe de l'aiguille est complètement recouverte (Figure 14.2b).

Etape 15 : Une fois que le dispositif de sécurité est verrouillé, jeter l'aiguille et la seringue immédiatement dans une poubelle appropriée.

Liste I. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement : • la poursuite du traitement nécessite la réalisation d'un dosage de la testostéronémie tous les 3 mois ; • le prescripteur mentionne sur l'ordonnance que ce dosage a été réalisé.

ELIGARD™ 7,5 mg, poudre et solvant pour solution injectable : Boîte de 1 – A.M.M. n°34009 366 908-6 8 - Mars 2005. Révision Janvier 2019. Prix : 111,29 €. Remboursé Sec.Soc. à 100%. Agréé Collectivités. **ELIGARD™ 22,5 mg, poudre et solvant pour solution injectable** : Boîte de 1 – A.M.M. n°34009 366 909-2 9 - Mars 2005. Janvier 2019. Prix : 320,36 €. Remboursé Sec.Soc. à 100%. Agréé Collectivités. **ELIGARD™ 45 mg, poudre et solvant pour solution injectable** : Boîte de 1 (plateau) – A.M.M. n°34009 382 633-8 1. Octobre 2007. Révision Janvier 2019. Prix : 608,81 €. Remboursé Sec.Soc. à 100%. Agréé Collectivités.

ASTELLAS PHARMA – 26 quai Charles Pasqua – 92 300 Levallois Perret – Tél Information médicale (Numéro Vert) : 0 800 008 619 – Tél Standard et Pharmacovigilance : 01 55 91 75 00 – Fax : 01 55 91 75 69. ML ELIGARD 2019-1 (Janvier 2019).

Les mentions obligatoires sont accessibles sur la base de données publique des médicaments (<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>) ou sur le site www.astellas.fr au niveau de la section « Nos Produits ». Vous pouvez aussi les retrouver en utilisant le flashcode ci-après.



Astellas Pharma France s'engage à respecter la Charte et le Référentiel de l'information promotionnelle. Nos délégués sont à votre disposition pour vous présenter nos règles de déontologie et répondre à toute question dans ce domaine. Vous pouvez vous adresser à notre Pharmacien Responsable, 26 quai Charles Pasqua - 92300 Levallois Perret, pour nous faire part de toute remarque ou observation relative à la qualité de notre visite médicale.

Les conventions conclues avec les professionnels de santé, les avantages offerts et rémunérations versées d'un montant unitaire supérieur ou égal à dix euros TTC sont rendus publics sur le site gouvernemental www.transparence.sante.gouv.fr selon les modalités légales en vigueur.

Vos données personnelles font l'objet d'un traitement par Astellas Pharma France ayant pour finalité la gestion des relations et échanges avec vous en fonction de vos centres d'intérêts, les opérations de communication (par email, courrier, fax, SMS ou téléphone) de nature promotionnelle, médicale ou scientifique, pour vous convier à des manifestations, ainsi que pour vous proposer de participer à des enquêtes ou études de marché ; l'activité de prospection et d'information promotionnelle conformément à la Charte et au Référentiel de certification de la Haute Autorité de Santé, ainsi que la gestion de vos remarques ou observations relatives à la qualité de l'information délivrée par Astellas Pharma France.

Vous pouvez vous opposer au traitement de vos données et demander à être retiré de notre base « prospects » sans avoir à vous justifier.

Lorsque vous acceptez les actions d'information promotionnelle de la part d'Astellas Pharma France, les traitements qui relèvent d'une obligation légale d'Astellas Pharma France (par exemple la planification et la traçabilité des interactions entre Astellas Pharma France et vous) ne peuvent pas faire l'objet d'une demande d'effacement ou d'opposition. Dans l'éventualité où votre entretien avec un représentant d'Astellas Pharma France serait suivi d'un repas impromptu, vos données feront l'objet d'un traitement à des fins de respect du dispositif « anti-cadeaux » et de transparence des liens d'intérêt. Veuillez consulter la mention d'information prévue à cet effet sur la feuille d'émargement qui vous est remise par votre interlocuteur Astellas Pharma France.

Vous disposez d'un droit d'accès, de rectification et d'effacement de vos données, d'un droit à la limitation du traitement, ainsi que du droit de définir des directives relatives au sort de vos données après votre décès. Vous pouvez exercer vos droits aux coordonnées suivantes : par courriel : privacy@astellas.com ou par courrier : Astellas -Département Ethique et compliance – 26, quai Charles Pasqua - CS 90067 - 92309 Levallois-Perret - France.

Pour une information complète relative au traitement de vos données, veuillez consulter notre site internet : www.astellas.fr/mentions-dinformations/ et/ou

