

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr[®]ELIGARD[®]

(acétate de leuprolide pour injection)

7,5 mg [1 mois]
22,5 mg [3 mois]
30 mg [4 mois] et

(acétate de leuprolide pour suspension injectable)

45 mg [6 mois]

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Analogue de l'hormone de libération de la lutéinostimuline

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

Date de révision :
28 décembre 2017

N° de contrôle de la présentation : 209675

Version s-a 13.0 datée du 28 décembre 2017

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	9
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	13
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	14
SURDOSAGE.....	28
MODE D' ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	29
STABILITÉ ET CONSERVATION.....	34
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	34
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	34
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	37
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	37
ESSAIS CLINIQUES	38
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	42
MICROBIOLOGIE.....	43
TOXICOLOGIE	43
RÉFÉRENCES	47
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	49

PrELIGARD®

(Acétate de leuprolide pour injection / Acétate de leuprolide pour suspension injectable)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Formes posologiques et concentrations	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants
Injection sous-cutanée	<p>Poudre lyophilisée pour solution injectable (obtenue après reconstitution avec le système polymère ATRIGEL^{®1})</p> <ul style="list-style-type: none">• 7,5 mg [1 mois] (10,2 mg/seringue BD ou 10,6 mg/seringue Schott fournissant 7,5 mg d'acétate de leuprolide)• 22,5 mg [3 mois] (28,2 mg/seringue BD ou 29,2 mg/seringue Schott fournissant 22,5 mg d'acétate de leuprolide)• 30 mg [4 mois] (35,8 mg/seringue BD ou 37,2 mg/seringue Schott fournissant 30 mg d'acétate de leuprolide) <p>Poudre lyophilisée pour suspension injectable (obtenue après reconstitution avec le système polymère ATRIGEL[®])</p> <ul style="list-style-type: none">• 45 mg [6 mois] (58,2 mg/seringue BD ou 59,2 mg/seringue Schott fournissant 45 mg d'acétate de leuprolide)	<p>N-méthyl-2-pyrrolidone Poly (DL-lactide-co-glycolide)</p>

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

L'emploi d'ELIGARD (acétate de leuprolide) est indiqué pour le traitement palliatif du cancer avancé de la prostate (stade D2).

ELIGARD devrait être administré par un professionnel de la santé.

Gériatrie (> 70 ans) :

La plupart (> 70 %) des patients ayant participé aux essais cliniques sur ELIGARD étaient âgés de 70 ans ou plus (voir la section ESSAIS CLINIQUES).

Pédiatrie (< 12 ans) :

L'innocuité et l'efficacité d'ELIGARD n'ont pas été établies chez l'enfant (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

¹ ATRIGEL[®] est une marque déposée de TOLMAR Therapeutics, Inc.

CONTRE-INDICATIONS

L'emploi d'ELIGARD est contre-indiqué chez les patients ayant une hypersensibilité à l'hormone de libération de la lutéinostimuline (LH-RH), aux analogues de la LH-RH ou à tout composant d'ELIGARD. On a signalé des cas de réaction anaphylactique, y compris de choc anaphylactique, avec la LH-RH de synthèse ou les analogues de la LH-RH dans le cadre de la surveillance après la commercialisation du produit. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.

L'emploi d'ELIGARD est contre-indiqué chez les femmes enceintes ou qui pourraient le devenir pendant le traitement par ce médicament compte tenu des risques d'effets nocifs sur le fœtus et d'avortement spontané. L'emploi d'ELIGARD n'est pas recommandé chez les femmes qui allaitent.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

ELIGARD (acétate de leuprolide) doit être prescrit par un médecin expérimenté dans l'emploi des traitements hormonaux du cancer de la prostate.

Les effets indésirables suivants sont significatifs sur le plan clinique :

- Symptômes liés à l'augmentation passagère des concentrations sériques de testostérone chez des hommes atteints de cancer de la prostate (voir la section **Généralités**, ci-dessous)
- Apoplexie hypophysaire (voir la section **Endocrinien/métabolisme**, ci-dessous).
- Ostéoporose (voir la section **Endocrinien/métabolisme**, ci-dessous).

Généralités

ELIGARD, comme d'autres analogues de la LH-RH, cause une augmentation passagère de la concentration sérique de testostérone pendant la première semaine de traitement. Les patients peuvent souffrir d'une aggravation des symptômes ou voir apparaître de nouveaux symptômes, par exemple : douleurs osseuses, neuropathie, hématurie ou obstruction des uretères ou de l'évacuation de la vessie. Avec les analogues de la LH-RH, on a signalé des cas de compression de la moelle épinière pouvant contribuer à une paralysie avec ou sans complication mortelle. En cas de compression de la moelle épinière ou d'insuffisance rénale due à une obstruction des uretères, il convient de commencer le traitement standard pour ces complications.

Les patients atteints de lésions vertébrales métastatiques ou d'une obstruction des voies urinaires devraient être suivis étroitement en début du traitement par le leuprolide.

Les procédures de mélange et d'administration doivent être suivies, car un manque d'efficacité clinique peut survenir en raison d'une reconstitution ou d'une administration non conformes du

produit (voir Surveillance et essais de laboratoire ci-dessous, ainsi que POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Méthode de mélange et administration).

Carcinogénèse et mutagenèse

Des études de carcinogénèse ont été menées pendant 2 ans chez des rats et des souris qui recevaient de l'acétate de leuprolide. Chez le rat, on a noté une augmentation proportionnelle à la dose de l'hyperplasie hypophysaire bénigne et des adénomes hypophysaires bénins après 24 mois lorsque le médicament était administré par voie sous-cutanée à des doses quotidiennes élevées (0,6 à 4 mg/kg). On a également constaté une augmentation significative, non proportionnelle à la dose, de la présence d'adénomes langerhansiens (des îlots pancréatiques) chez les femelles et d'adénomes à cellules de Leydig (des cellules interstitielles du testicule) chez les mâles (fréquence plus élevée dans le groupe recevant une faible dose). Par ailleurs, aucune tumeur provoquée par l'acétate de leuprolide ni anomalie hypophysaire n'a été observée chez la souris suivant l'administration d'une dose aussi élevée que 60 mg/kg pendant 2 ans. Les sujets ont reçu de l'acétate de leuprolide pendant un maximum de 2 ans à raison de doses atteignant 20 mg/jour, sans que l'on puisse démontrer la présence d'anomalies hypophysaires. ELIGARD n'a fait l'objet d'aucune étude de carcinogénèse.

On a procédé à des études de mutagenèse sur l'acétate de leuprolide au moyen de systèmes de bactéries et de cellules mammaliennes, de même que sur ELIGARD 7,5 mg au moyen de systèmes de bactéries. Les résultats obtenus n'ont montré aucun signe de potentiel mutagène.

Cardiovasculaire

Il pourrait y avoir un lien entre le traitement de suppression des androgènes et le risque cardiovasculaire chez les hommes atteints de cancer de la prostate en raison des répercussions indésirables établies de la suppression androgénique sur les facteurs de risque cardiovasculaire classiques, notamment le taux sérique de lipoprotéines, l'insulinosensibilité et l'obésité (voir la section RÉFÉRENCES). Des événements liés à l'ischémie cardiovasculaire, y compris l'infarctus du myocarde, l'accident vasculaire cérébral et le décès d'origine cardiovasculaire, ont été signalés chez des patients traités par des agonistes de la LH-RH.

Le médecin doit vérifier si les bienfaits du traitement de suppression des androgènes l'emportent sur le risque cardiovasculaire possible. Une évaluation du risque cardiovasculaire et une prise en charge respectant la pratique clinique locale et les lignes directrices en vigueur sont de mise (voir la section «Surveillance et essais de laboratoire», ci-dessous).

Effet sur l'intervalle QT/QTc

Le traitement de suppression des androgènes peut entraîner un allongement de l'intervalle QT/QTc décelé à l'électrocardiogramme (ECG). Le médecin doit vérifier si les bienfaits du traitement de suppression des androgènes l'emportent sur les risques possibles chez les patients qui présentent un syndrome du QT long congénital, des anomalies des concentrations d'électrolytes ou une insuffisance cardiaque congestive ainsi que chez les patients traités par des antiarythmiques de la classe IA (p. ex., quinidine, procainamide), de la classe III (p. ex., amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide) ou de la classe IC (p. ex. : flécaïnide, propafénone).

Au cours d'un essai clinique avec randomisation visant à comparer l'acétate de leuprolide à 7,5 mg avec un antagoniste de la LH-RH chez des patients atteints de cancer de la prostate, des électrocardiogrammes ont été réalisés de façon périodique. L'analyse des données groupées de la cohorte ayant reçu le leuprolide ($n = 46$ patients) a révélé un allongement moyen de 17 ms de l'intervalle QTcF par rapport aux valeurs initiales. Le pourcentage de sujets ayant présenté une variation de l'intervalle QTcF ≥ 30 ms et ≥ 60 ms par rapport aux valeurs initiales était de 41 % ($n = 19$ patients) et de 4 % ($n = 2$ patients).

Dépendance/tolérance

Aucun cas de dépendance n'a été signalé avec le leuprolide.

Endocrinien/métabolisme

Apoplexie hypophysaire

Dans le cadre de la surveillance après la commercialisation du produit, des cas graves d'apoplexie hypophysaire (un syndrome clinique consécutif à un infarctus de l'hypophyse) ont été rapportés après l'administration d'agonistes de la LH-RH, y compris ELIGARD. La majorité des cas sont survenus moins de deux semaines après l'administration de la première dose, mais d'autres sont survenus pendant la première heure suivant l'administration de la dose. Dans ces derniers cas, l'apoplexie hypophysaire s'est manifestée sous forme de céphalées intenses d'apparition subite, de vomissements, de symptômes de troubles visuels évolutifs, d'ophtalmoplégie, d'altération de l'état mental, d'hypopituitarisme et, dans certains cas, de collapsus cardiovasculaire. Des soins médicaux immédiats sont nécessaires. Chez la majorité des patients, un adénome hypophysaire gonadotrope préexistant a été diagnostiqué. Si des macro-adénomes sont décelés au moyen d'examen d'imagerie et d'analyses biochimiques, ils doivent être retirés par chirurgie avant le début du traitement avec un agoniste de la LH-RH, y compris ELIGARD.

Changements de la densité osseuse :

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

Chez les patients qui présentent d'importants facteurs de risque de réduction du contenu minéral osseux ou de la masse osseuse, comme l'alcoolisme ou le tabagisme chronique, les antécédents d'ostéoporose présumés ou importants ou l'utilisation à long terme de médicaments qui peuvent entraîner une réduction de la masse osseuse tels que les anticonvulsivants ou les corticostéroïdes, l'emploi d'ELIGARD pourrait poser un risque additionnel. Chez ces patients, la réalisation d'une évaluation soigneuse des bienfaits par rapport aux risques s'impose avant de mettre en route le traitement par ELIGARD.

Hypogonadisme

L'administration prolongée de leuprolide produit une suppression des gonadotrophines hypophysaires et de la production d'hormones sexuelles, accompagnée de symptômes cliniques d'hypogonadisme. Ces changements se sont montrés réversibles à l'arrêt du traitement. Toutefois, on n'a pas encore établi si les symptômes cliniques d'hypogonadisme induit sont réversibles chez tous les patients.

Diminution de la tolérance au glucose

Une diminution de la tolérance au glucose et une augmentation du risque d'apparition d'un diabète ont été rapportées chez des hommes ayant reçu un traitement de suppression des androgènes. Les patients traités par des agonistes de la LH-RH doivent faire l'objet d'une surveillance périodique de la glycémie. Les patients diabétiques peuvent nécessiter une surveillance plus fréquente durant le traitement.

Hématologique

L'anémie est une conséquence physiologique connue de la suppression de la testostérone. Une évaluation du risque d'anémie et une prise en charge respectant la pratique clinique locale et les lignes directrices en vigueur sont de mise.

Rénal/Hépatique

L'ensemble des essais cliniques et des évaluations pharmacocinétiques ont été réalisés chez des patients dont les fonctions rénale et hépatique étaient normales.

Neurologique

Des convulsions ont été rapportées chez des patients traités par ELIGARD après la commercialisation du produit.

Populations particulières

Femmes enceintes :

L'emploi d'ELIGARD est contre-indiqué chez les femmes enceintes ou qui pourraient le devenir pendant le traitement par ce médicament, de même que chez les femmes qui allaitent, étant donné que l'innocuité et l'efficacité du produit n'ont pas été établies chez ces patientes.

Femmes qui allaitent :

L'emploi d'ELIGARD n'est pas indiqué chez les femmes qui allaitent, étant donné que l'innocuité et l'efficacité du produit n'ont pas été établies chez ces patientes.

Pédiatrie (< 12 ans) :

L'emploi d'ELIGARD n'est pas indiqué chez les enfants, étant donné que l'innocuité et l'efficacité du produit n'ont pas été établies chez ces patients.

Gériatrie (> 70 ans) :

La plupart (> 70 %) des patients ayant participé aux essais cliniques sur ELIGARD étaient âgés de 70 ans ou plus.

Race :

Lors des évaluations pharmacocinétiques cliniques, les courbes de concentration sérique moyenne de leuprolide étaient comparables chez l'ensemble des patients après l'administration d'ELIGARD 7,5 mg (26 Blancs, 2 Noirs), d'ELIGARD 22,5 mg (19 Blancs, 4 Noirs, 2 patients d'origine hispanique), d'ELIGARD 30 mg (18 Blancs, 4 Noirs et 2 patients d'origine hispanique) et d'ELIGARD 45 mg (17 Blancs, 7 Noirs et 3 patients d'origine hispanique).

Surveillance et essais de laboratoire

Chez les patients atteints d'un cancer de la prostate, il arrive, en de rares occasions, que les tests de l'exploration fonctionnelle rénale et les valeurs de l'azote uréique sanguin et de la créatinine soient élevés durant les premiers jours de traitement, avant de revenir à la normale. Toutefois, lors des essais cliniques sur ELIGARD, on n'a noté aucune différence significative dans le nombre des patients présentant une hausse de la créatinine et de l'azote uréique sanguin au-dessus de la normale du jour 1 au jour 7 suivant l'injection.

Il faut procéder à une évaluation du risque cardiovasculaire avant d'entreprendre le traitement. Les patients qui reçoivent ELIGARD doivent faire l'objet d'une surveillance visant à déceler l'apparition de facteurs de risque, de signes et de symptômes de maladie cardiovasculaire. De plus, on recommande qu'un ECG et un dosage des taux sériques de potassium, de calcium et de magnésium soient effectués avant la mise en route du traitement. Chez les patients exposés à un risque d'anomalie des taux d'électrolytes et d'allongement de l'intervalle QTc, il faut envisager une surveillance par ECG et des taux sériques d'électrolytes.

La glycémie et le taux d'hémoglobine glycosylée (HbA_{1c}) doivent être surveillés de façon périodique chez les patients traités par un agoniste de la LH-RH et encore plus fréquemment chez les patients diabétiques (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien/Métabolisme).

On peut suivre la réponse à ELIGARD en mesurant périodiquement les concentrations sériques de testostérone et d'antigène prostatique spécifique. Les résultats des mesures de testostérone dépendent de la méthodologie de dosage. Il convient donc de connaître le type et la précision de la méthodologie utilisée pour prendre les décisions cliniques et thérapeutiques appropriées.

La concentration de testostérone doit également être évaluée en cas d'erreurs de manipulation connues ou présumées, car un manque d'efficacité pourrait découler d'une préparation ou d'une administration non conformes.

On peut surveiller les effets du leuprolide sur les lésions osseuses par scintigraphie osseuse et les effets sur les lésions prostatiques par échographie ou tomodensitométrie, en plus du toucher rectal. On peut aussi utiliser la pyélographie intraveineuse, l'échographie ou la tomodensitométrie pour diagnostiquer ou évaluer une uropathie obstructive.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

ELIGARD, comme tout analogue de la LH-RH, a provoqué une augmentation passagère de la concentration de testostérone sérique durant les 2 premières semaines de traitement (durant la première semaine avec les présentations administrées tous les 4 mois et tous les 6 mois). Par conséquent, il faut porter une attention particulière aux exacerbations potentielles des signes et symptômes de la maladie au cours des premières semaines de traitement chez les patients présentant des métastases vertébrales, une obstruction des voies urinaires ou une hématurie. Une aggravation de ces affections peut mener à des problèmes neurologiques, telles une faiblesse ou une paresthésie dans les membres inférieurs, ou une aggravation des symptômes urinaires (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Au cours des essais cliniques réalisés chez des patients non orchidectomisés atteints d'un cancer de la prostate qui recevaient ELIGARD 7,5 mg, 22,5 mg, 30 mg ou 45 mg, aucune des 1338 injections administrées ni l'augmentation passagère de la concentration de testostérone sérique n'ont entraîné une exacerbation des symptômes de la maladie.

Certains effets indésirables signalés avec ELIGARD sont attribuables principalement à son action pharmacologique de suppression des hormones sexuelles. L'innocuité d'ELIGARD 7,5 mg (1 mois) et d'ELIGARD 22,5 mg (3 mois) a été évaluée au cours de 3 essais cliniques réalisés chez des patients orchidectomisés et non orchidectomisés atteints d'un cancer avancé de la prostate. L'innocuité d'ELIGARD 30 mg (4 mois) et d'ELIGARD 45 mg (6 mois) a été évaluée respectivement chez 50 et 63 patients présentant un cancer avancé de la prostate.

Les effets indésirables locaux signalés après une injection d'ELIGARD 7,5 mg (1 mois), d'ELIGARD 22,5 mg (3 mois), d'ELIGARD 30 mg (4 mois) ou d'ELIGARD 45 mg (6 mois) étaient caractéristiques de produits sous-cutanés similaires, notamment des sensations passagères de brûlure et de piqûre (dans 27,5 % des cas) et de la douleur au point d'injection (dans 3,9 % des cas). Ces effets étaient généralement d'intensité légère, de durée brève (1 minute ou moins) et non récurrents.

Lors des essais, la plupart des injections ne s'accompagnaient d'aucun effet indésirable au point d'injection.

D'autres effets indésirables locaux ont été signalés en de rares occasions (< 2,6 %) après l'administration d'ELIGARD 7,5 mg, 22,5 mg, 30 mg et 45 mg : érythème (1,7 %), ecchymose (2,0 %), prurit (0,8 %), induration et ulcération (0,3 %). Ces effets étaient généralement signalés comme étant d'intensité légère et sont disparus dans les quelques jours suivant l'injection.

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

ELIGARD 7,5 mg (1 mois), 22,5 mg (3 mois), 30 mg (4 mois) et 45 mg (6 mois)

Les effets indésirables généraux suivants (peut-être ou probablement liés au médicament) ont été signalés par $\geq 2\%$ des patients traités par ELIGARD 7,5 mg, 22,5 mg, 30 mg et 45 mg au cours des essais cliniques :

Tableau 1. Fréquence (%) des effets indésirables généraux (peut-être ou probablement liés au médicament) signalés par $\geq 2\%$ des patients traités par ELIGARD 7,5 mg (1 injection tous les mois pendant un maximum de 6 mois), ELIGARD 22,5 mg (1 injection tous les 3 mois pendant un maximum de 6 mois), ELIGARD 30 mg (1 injection tous les 4 mois pendant un maximum de 8 mois) et ELIGARD 45 mg (1 injection tous les 6 mois pendant un maximum de 12 mois)

		7,5 mg (n = 128)	22,5 mg (n = 117)	30 mg (n = 90)	45 mg (n = 111)
Appareil/système	Effet indésirable	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Ensemble de l'organisme	Malaise et fatigue	21 (16,4)	-	-	-
	Étourdissements	4 (3,1)	-	4 (4,4)	-
Appareil cardiovasculaire	Vasodilatation/ bouffées de chaleur/bouffées vasomotrices*	70 (54,7)	66 (56,4)	66 (73,3)	64 (57,7)
Généralités	Fatigue	Voir <i>Ensemble de l'organisme</i>	7 (6,0)	12 (13,3)	13 (11,7)
	Faiblesse	-	-	-	4 (3,6)
Appareil génito-urinaire	Atrophie testiculaire*	6 (4,7)	-	4 (4,4)	8 (7,2)
	Douleur testiculaire	-	-	2 (2,2)	-
	Gynécomastie*	-	-	2 (2,2)	4 (3,6)
Appareil digestif	Gastroentérite/colite	3 (2,3)	-	-	-
Tractus gastro-intestinal	Nausées	-	4 (3,4)	2 (2,2)	-
Appareil locomoteur	Arthralgie	-	4 (3,4)	-	-
	Myalgie	-	-	2 (2,2)	5 (4,5)
	Douleur dans les membres	-	-	-	3 (2,7)
Fonctions rénale et urinaire	Mictions fréquentes	-	3 (2,6)	2 (2,2)	-
	Nycturie	-	-	2 (2,2)	-
Peau et annexes cutanées	Prurit (non spécifié par ailleurs)	-	3 (2,6)	-	-
	Alopécie	-	-	2 (2,2)	-
	Moiteur*	-	-	4 (4,4)	-
	Transpiration nocturne*	-	-	3 (3,3)	3 (2,7)
Système nerveux	Baisse de la libido*	-	-	3 (3,3)	-

* Conséquences pharmacologiques attendues de la suppression de la testostérone

Au cours de l'essai ayant porté sur ELIGARD 7,5 mg, les bouffées de chaleur ont été signalées comme étant légères chez 80 % des patients, modérées chez 18,6 % des patients et intenses chez 1,4 % des patients. Un total de 84 bouffées de chaleur/vasomotrices ont été signalées au cours de l'essai sur ELIGARD 22,5 mg. Sur ce nombre, 73 (87 %) étaient décrites comme étant légères et 11 (11 %) comme étant modérées. On n'a signalé aucune réaction intense. Dans la population

étudiée lors de l'essai sur ELIGARD 30 mg, un total de 75 bouffées de chaleur ont été signalées par 66 patients. Parmi celles-ci, 57 (76 %) étaient décrites comme étant légères, 16 (21 %) comme étant modérées et 2 (3 %) comme étant intenses. Au total, 89 bouffées de chaleur ont été signalées au cours de l'essai sur ELIGARD 45 mg. Sur ce nombre, 62 (70 %) étaient décrites comme étant légères et 27 (30 %) comme étant modérées.

Effets indésirables peu courants du médicament observés au cours des essais cliniques (< 2 %)

Les effets indésirables généraux suivants (peut-être ou probablement liés au médicament) ont été signalés par < 2 % des patients traités par ELIGARD 7,5 mg (1 mois), ELIGARD 22,5 mg (3 mois), ELIGARD 30 mg (4 mois) et ELIGARD 45 mg (6 mois) au cours des essais cliniques :

ELIGARD 7,5 mg (1 mois)

Effets généraux :	transpiration, insomnie, syncope
Troubles gastro-intestinaux :	flatulence, constipation
Troubles hématologiques :	diminution des globules rouges, de l'hématocrite et de l'hémoglobine (anémie)
Troubles métaboliques :	gain pondéral
Troubles musculosquelettiques :	tremblements, dorsalgie, arthralgie
Troubles du système nerveux :	troubles de l'odorat et du goût, dépression, vertiges
Troubles cutanés :	alopécie
Troubles génito-urinaires :	douleur testiculaire, impuissance, baisse de la libido, gynécomastie, douleur aux seins

ELIGARD 22,5 mg (3 mois)

Troubles cardiovasculaires :	hypertension, hypotension
Effets généraux :	frissons, faiblesse, léthargie, douleur (non spécifiée par ailleurs), fièvre
Troubles urinaires :	difficultés de miction et douleurs à la miction, mictions peu abondantes, spasme de la vessie, hématurie, rétention urinaire
Troubles de l'appareil reproducteur et des seins :	sensibilité des seins, atrophie et douleur testiculaires, gonflement des seins, impuissance
Troubles gastro-intestinaux :	dérangement gastrique, constipation, sécheresse de la bouche

ELIGARD 30 mg (4 mois)

Effets généraux :	léthargie
Troubles de l'appareil reproducteur et des seins :	gonflement des seins*, dysfonction érectile*, diminution de la taille du pénis*
Troubles rénaux/urinaires :	mictions impérieuses, incontinence
Troubles musculosquelettiques :	atrophie musculaire, douleurs dans les membres
Troubles psychiatriques :	insomnie, dépression, perte de la libido*

* Conséquences pharmacologiques attendues de la suppression de la testostérone

ELIGARD 45 mg (6 mois)

En outre, les effets indésirables généraux suivants (peut-être ou probablement liés au médicament) ont été signalés par 1 % des patients (2/111) traités par ELIGARD 45 mg (6 mois) au cours de l'essai clinique :

Effets généraux :	léthargie
Troubles de l'appareil reproducteur :	troubles pénien*
Troubles rénaux/urinaires :	nycturie, aggravation de la nycturie
Troubles psychiatriques :	perte de la libido*

* Conséquences pharmacologiques attendues de la suppression de la testostérone

Anomalies dans les résultats hématologiques et biologiques

On a observé des anomalies de certains paramètres, qui sont cependant difficiles à évaluer dans cette population. Pour ELIGARD 7,5 mg et ELIGARD 22,5 mg, on a observé des valeurs anormales chez ≥ 5 % de la population à l'étude pour les paramètres suivants à un moment quelconque de l'essai : augmentation des éosinophiles, des neutrophiles, de l'azote uréique sanguin, du cholestérol total, des triglycérides, de l'alanine aminotransférase (ALT), de la phosphatase alcaline et de la créatine kinase (CK); diminution du nombre de globules rouges, de l'hématocrite et de l'hémoglobine.

En outre, on a observé avec ELIGARD 7,5 mg une diminution du nombre de globules blancs et une augmentation du sodium, de lactate déshydrogénase (LDH) et du rapport international normalisé (RIN) chez ≥ 5 % de la population à l'étude. Dans le cas d'ELIGARD 22,5 mg, on a noté une augmentation de la créatinine et de l'aspartate aminotransférase (AST) chez ≥ 5 % de la population à l'étude.

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

Endocrinien : apoplexie hypophysaire (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien et métabolisme).

Immunitaire: réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes, y compris un choc anaphylactique.

Système nerveux : convulsions.

Système musculaire: atrophie musculaire.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Aucune étude officielle n'a porté sur l'interaction d'ELIGARD avec d'autres médicaments. On ne dispose d'aucune donnée relative à l'interaction potentielle du produit avec l'alcool.

Interactions médicament-médicament

Aucune interaction avec d'autres médicaments n'a été établie.

Comme le traitement de suppression des androgènes peut allonger l'intervalle QTc, il faut évaluer avec soin l'utilisation concomitante d'ELIGARD et de médicaments dont on sait qu'ils allongent l'intervalle QTc ou qui peuvent provoquer des torsades de pointes. Ces médicaments comprennent les agents suivants énumérés à titre d'exemple, sans s'y limiter : antiarythmiques de la classe IA (p. ex., quinidine, disopyramide), de la classe III (p. ex., amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide, dronédarone) ou de la classe IC (p. ex., flécaïnide, propafénone), antipsychotiques (p. ex., chlorpromazine), antidépresseurs (p. ex., amitriptyline, nortriptyline), opiacés (p. ex., méthadone), macrolides et analogues (p. ex., érythromycine, clarithromycine, azithromycine), quinolones (p. ex., moxifloxacine), antipaludéens (p. ex., quinine), dérivés azolés, antagonistes des récepteurs 5-HT₃ (p. ex., ondansétron) et agonistes des récepteurs β₂-adrénergiques (p. ex., salbutamol).

Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

Interactions médicament-herbe médicinale

Aucune interaction avec les herbes médicinales n'a été établie.

Interactions du médicament sur les résultats des épreuves de laboratoire

Un traitement par le leuprolide provoque la suppression de l'axe gonado-hypophysaire. Cela peut fausser les résultats des tests diagnostiques de la fonction gonadique et de la fonction gonadotrope hypophysaire effectués pendant et après le traitement par le leuprolide.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

ELIGARD devrait être administré par un professionnel de la santé.

ELIGARD 7,5 mg, 22,5 mg, 30 mg et 45 mg pour injection sous-cutanée est conçu pour assurer une libération continue de leuprolide pendant 1, 3, 4 et 6 mois, respectivement.

Posologie recommandée et ajustement posologique

ELIGARD 7,5 mg (1 mois)

La dose recommandée d'ELIGARD (1 mois) est de 7,5 mg, administrée 1 fois par mois par injection sous-cutanée unique après mélange avec une formulation polymère spéciale (voir la section Administration). Le poids total d'une dose injectée est de 250 mg, dont 7,5 mg d'acétate de leuprolide. Le volume total d'une dose est d'environ 0,25 mL.

ELIGARD 22,5 mg (3 mois)

La dose recommandée d'ELIGARD (3 mois) est de 22,5 mg, administrée 1 fois tous les 3 mois en injection sous-cutanée unique après mélange avec une formulation polymère spéciale (voir la section Administration). Le poids total d'une dose injectée est de 375 mg, dont 22,5 mg d'acétate de leuprolide. Le volume total d'une dose est d'environ 0,37 mL.

ELIGARD 30 mg (4 mois)

La dose recommandée d'ELIGARD (4 mois) est de 30 mg, administrée 1 fois tous les 4 mois en injection sous-cutanée unique après mélange avec une formulation polymère spéciale (voir la section Administration). Le poids total d'une dose injectée est de 500 mg, dont 30 mg d'acétate de leuprolide. Le volume total d'une dose est d'environ 0,50 mL.

ELIGARD 45 mg (6 mois)

La dose recommandée d'ELIGARD 45 mg (6 mois) est de 45 mg, administrée 1 fois tous les 6 mois en injection sous-cutanée unique après mélange avec une formulation polymère spéciale (voir la section Administration). Le poids total d'une dose injectée est de 375 mg, dont 45 mg d'acétate de leuprolide. Le volume total d'une dose est d'environ 0,375 mL.

Dose oubliée

Une suppression continue de la production de testostérone est essentielle au traitement des symptômes du cancer de la prostate hormonodépendant. Le fait de retarder un rendez-vous chez le médecin de quelques jours ne devrait pas contrecarrer les bienfaits du médicament, mais le respect d'un horaire régulier dans l'administration des injections d'ELIGARD joue un rôle important dans la réussite du traitement.

Administration

Comme pour tout médicament administré par injection sous-cutanée, il convient de changer périodiquement le point d'injection. Choisir un endroit contenant suffisamment de tissu sous-cutané mou ou lâche. Lors des essais cliniques, l'injection était faite dans le haut ou le milieu de la région abdominale. Éviter les endroits où le tissu sous-cutané est dur ou fibreux ou qui risquent d'être frottés ou comprimés (par une ceinture ou un vêtement).

Comme pour tout produit parentéral, il convient d'inspecter soigneusement les seringues et les solutions reconstituées pour déceler toute présence de matières particulières, de précipité, de décoloration ou de fuite avant l'administration. On ne doit pas utiliser une solution présentant un de ces défauts.

Pour préparer le produit avant l'administration, sortir les seringues de leurs plateaux, enlever les embouts et fixer les seringues l'une à l'autre. Faire passer la formulation d'une des seringues dans l'autre et vice versa jusqu'à obtenir une solution homogène (une suspension dans le cas d'ELIGARD 45 mg). Détacher les seringues et fixer l'aiguille de sécurité stérile à la seringue mâle.

Méthode de mélange et administration

ELIGARD 7,5 mg (1 mois), 22,5 mg (3 mois), 30 mg (4 mois) et 45 mg (6 mois)

IMPORTANT :

- **Suivre les instructions comme indiqué pour vous assurer d'une préparation adéquate d'ELIGARD avant de l'administrer. Si le produit n'est pas préparé avec la technique appropriée, il ne devrait alors pas être administré, car un manque d'efficacité clinique pourrait survenir.**
- Laisser le produit atteindre la température ambiante en le retirant du réfrigérateur au moins 30 minutes avant de le mélanger. Toutefois, avant les procédures de mélange, ELIGARD peut être entreposé à température ambiante (15 à 30 °C) dans son emballage d'origine, pendant 8 semaines avant l'administration.
- Utiliser **UNIQUEMENT** le système polymère ATRIGEL[®] pour reconstituer le produit, afin d'assurer une libération continue du produit.
- Une fois le mélange fait, le produit doit être administré dans les 30 minutes, car la viscosité de la solution augmente au fil du temps.
- Le produit doit être administré par injection sous-cutanée seulement.

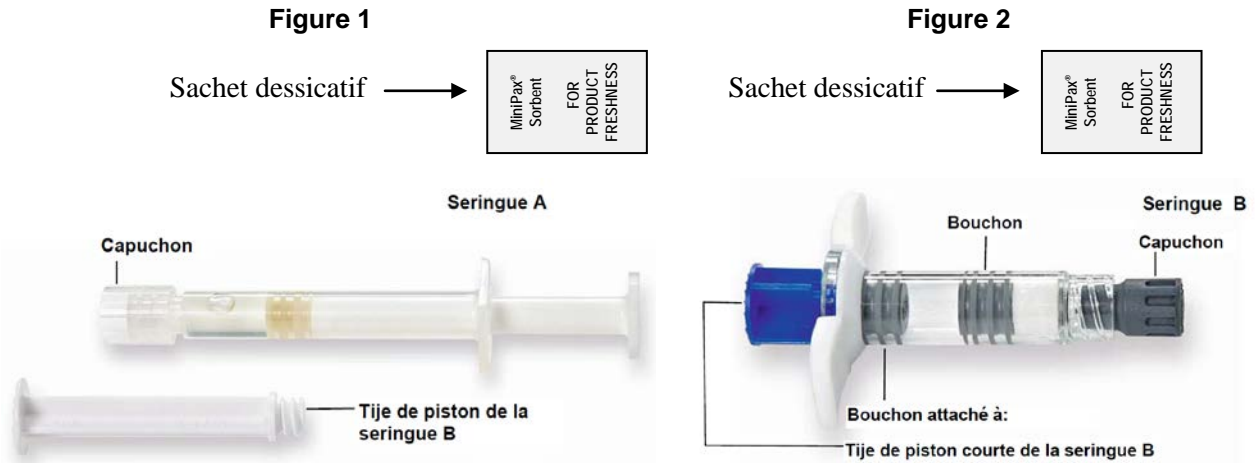
Comme c'est le cas avec d'autres agents semblables, on recommande de porter des gants durant la procédure de mélange et l'administration.

ELIGARD est emballé dans des plateaux.

Chaque emballage de plateaux comporte 2 plateaux thermoformés. Un premier plateau contient la seringue A stérile renfermant le système polymère ATRIGEL[®], 1 longue tige de piston blanche de rechange et 1 sachet dessiccateur (Figure 1). L'autre plateau contient la seringue B

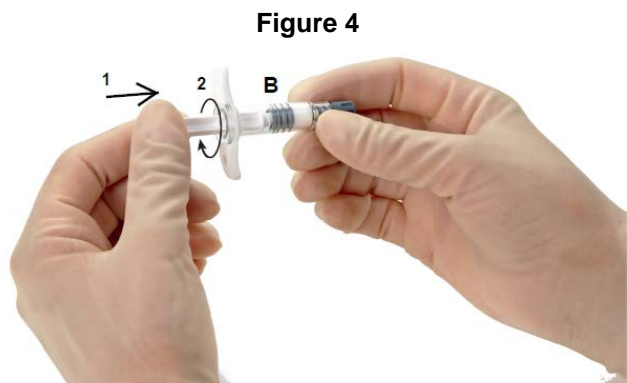
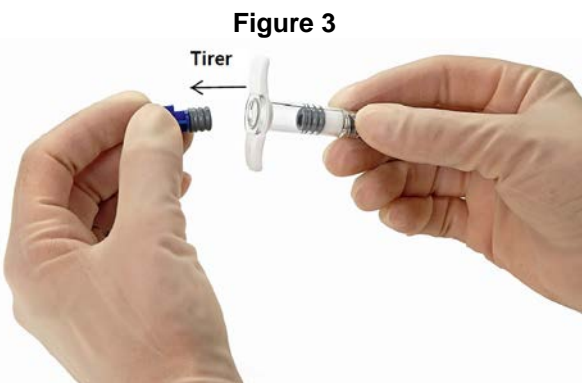
stérile renfermant la poudre d'acétate de leuprolide, 1 cartouche d'aiguille de sécurité stérile et 1 sachet dessiccant (Figure 2). Les 2 plateaux sont insérés dans un carton.

Plateaux



A. Méthode d'administration – seringue utilisée avec une aiguille de sécurité Terumo®²

1. Sur une surface propre, retirer les plateaux du carton et en sortir le contenu. Jeter les sachets dessiccants.
2. De la seringue B, sortir la tige de piston courte à bout bleu et le bouchon qui y est attaché et les jeter (Figure 3). Avec précaution, visser la longue tige de piston blanche de rechange dans le bouchon primaire gris qui se trouve dans la seringue B (Figure 4).



3. Dévisser le capuchon transparent de la seringue A (Figure 5). Enlever le capuchon de caoutchouc gris de la seringue B (Figure 6).

² Terumo® est une marque déposée de Terumo Corporation.

Figure 5

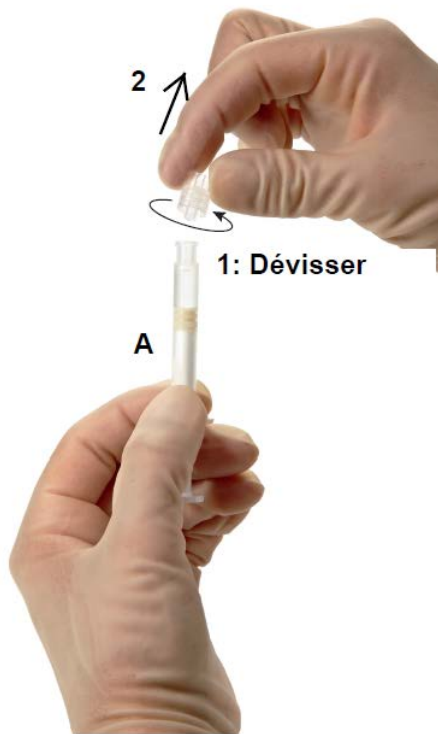
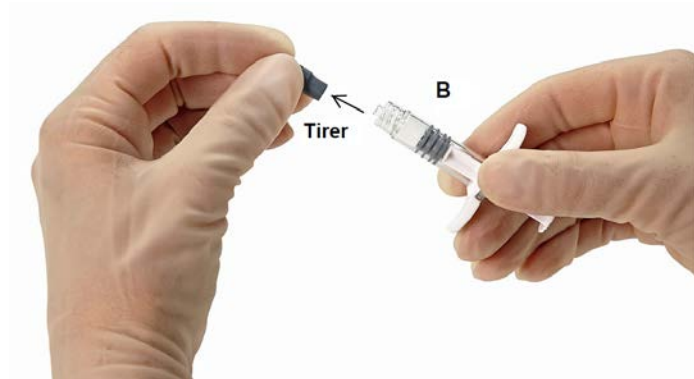
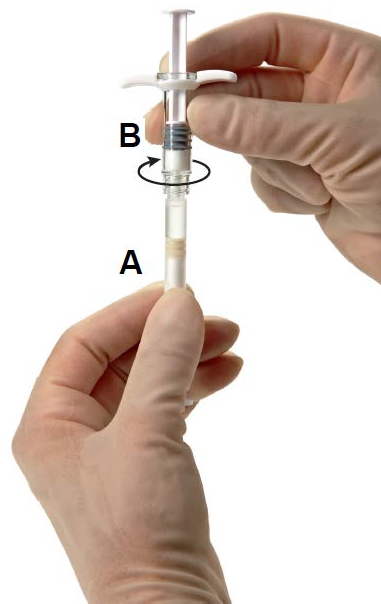
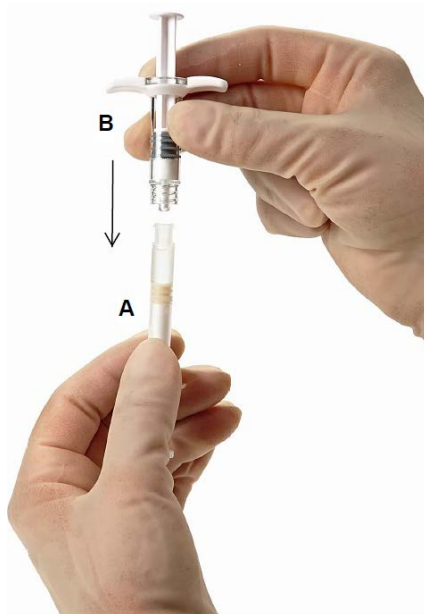


Figure 6



4. Placer les 2 seringues bout à bout et les attacher l'une à l'autre en vissant à fond (Figure 7).

Figure 7

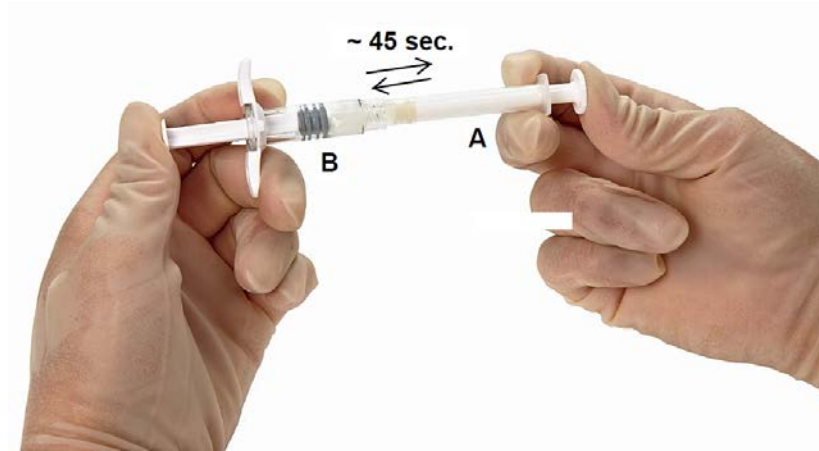


5. Injecter le liquide de la seringue A dans la seringue B contenant l'acétate de leuprolide. Pour bien mélanger le produit, vider alternativement le contenu d'une seringue dans l'autre au moyen des pistons (pendant environ 45 secondes) de manière à obtenir une solution uniforme (une suspension dans le cas d'ELIGARD 45 mg) (Figure 8 et Figure 9). Une fois bien mélangée, la solution (la suspension dans le cas d'ELIGARD 45 mg) est incolore ou prend une teinte allant jusqu'au havane. **Important** : on doit mélanger le produit de la manière prescrite. On NE PEUT PAS obtenir un bon mélange simplement en agitant les seringues.

Figure 8

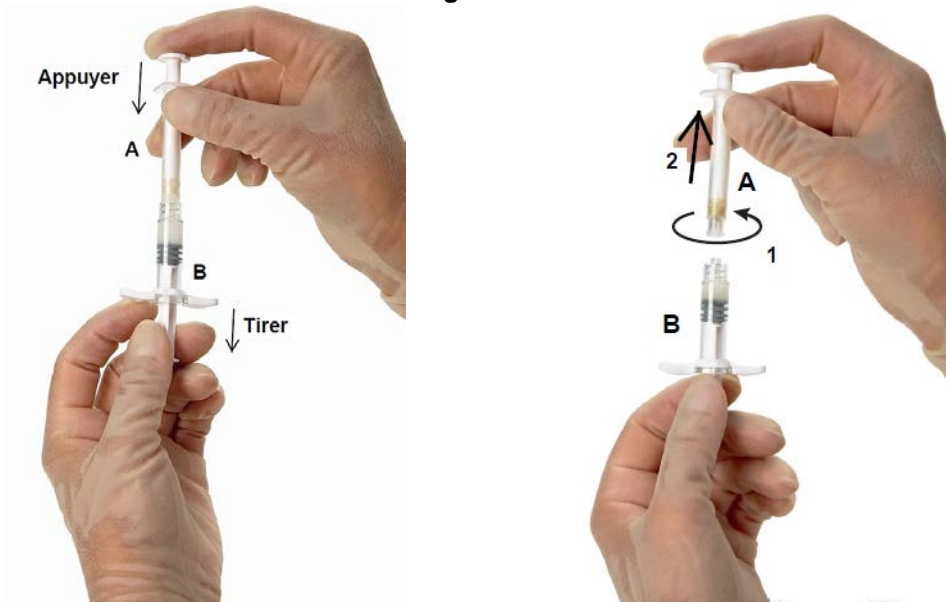


Figure 9



6. Placer les seringues en position verticale, la seringue B en bas. Les seringues doivent demeurer solidement attachées l'une à l'autre. Envoyer toute la solution ou la suspension dans la seringue B (seringue courte et large) en appuyant sur le piston de la seringue A et en tirant légèrement sur le piston de la seringue B. Détacher la seringue A en maintenant la pression sur son piston (Figure 10). Il est à noter qu'il reste de petites bulles d'air dans la solution ou la suspension, mais que c'est acceptable.

Figure 10



- Maintenir la seringue B en position verticale. Enlever le capuchon de l'extrémité de la cartouche d'aiguille stérile en le dévissant (Figure 11). Fixer la cartouche d'aiguille de sécurité au bout de la seringue B (Figure 12) en la poussant et en la vissant dans le sens des aiguilles d'une montre. Garder les mains derrière l'aiguille en tout temps durant l'utilisation et la mise au rebut.

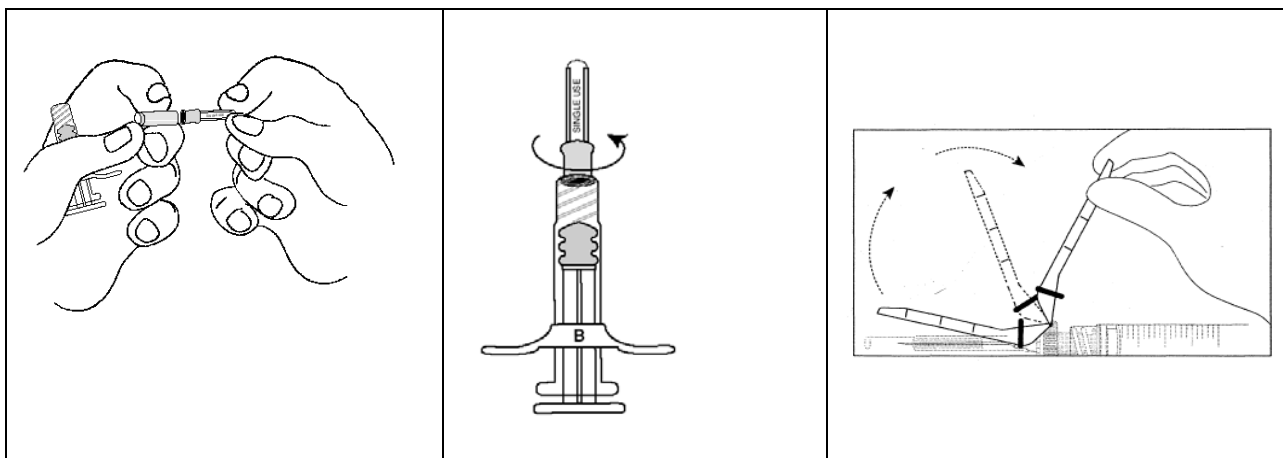
Attention :

- Si l'aiguille est courbée ou endommagée, on ne doit pas tenter de la redresser ni d'utiliser le produit.
- Si le protecteur d'aiguille est en place, on ne doit pas tenter de forcer le mécanisme pour faire sortir l'aiguille.

Figure 11

Figure 12

Figure 13



- Soulever le protecteur d'aiguille de manière à dégager l'aiguille en le faisant pivoter à un angle d'environ 90 degrés vers le corps de la seringue. Le protecteur d'aiguille restera dans cette position (Figure 13).
- Choisir un point d'injection sur l'abdomen, le haut d'une fesse ou un endroit comportant une quantité suffisante de tissu sous-cutané, à un endroit exempt de pigmentation excessive, de nodule, de lésion ou de poils. Comme on peut changer le point d'injection dans le cas des injections sous-cutanées, choisir un endroit qui n'a pas été utilisé récemment.
- Nettoyer la zone d'injection avec un tampon imbibé d'alcool.
- Retirer la cartouche transparente de l'aiguille avant l'administration.
- Entre le pouce et l'index de la main non dominante, saisir un pli de peau autour du point choisi pour l'injection.



13. Avec la main dominante, insérer rapidement l'aiguille dans le pli. L'angle d'insertion dépend de la quantité de tissu sous-cutané du pli et de son épaisseur, en plus de la longueur de l'aiguille.



14. Une fois l'aiguille insérée, relâcher le pli de peau tenu entre les doigts de la main non dominante.
15. Injecter le médicament par une pression lente et constante sur le piston. Continuer de pousser sur le piston jusqu'à ce que la seringue soit vide.



16. Retirer rapidement l'aiguille selon le même angle qu'à l'insertion. Ne pas remettre en place le capuchon d'aiguille original après l'emploi.
17. Activer le protecteur d'aiguille en suivant les directives décrites ci-dessous :
- en se servant d'une seule main, pousser la languette vers l'avant avec le doigt ou le pouce de façon que le protecteur d'aiguille soit positionné à un angle de moins de 90 degrés par rapport à l'aiguille (Figure 14). Garder le doigt ou le pouce derrière la languette en tout temps;
 - appuyer le protecteur d'aiguille contre une surface plane et dure, en l'inclinant à un angle d'environ 40 ou 45 degrés (Figure 15);

- d'un mouvement ferme et rapide, pousser le protecteur d'aiguille vers le bas jusqu'à ce qu'un déclic se fasse entendre (Figure 16). (Remarque : Il se peut que le déclic soit inaudible; une confirmation visuelle est alors nécessaire.);
- regarder pour s'assurer que le protecteur d'aiguille est bien en place (Figure 17).

Figure 14

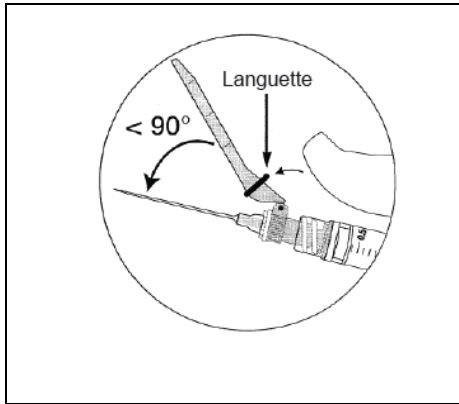


Figure 15

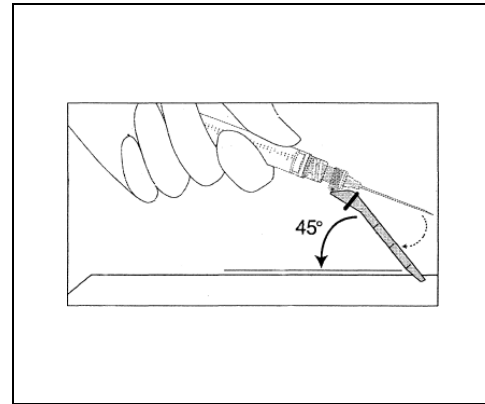


Figure 16

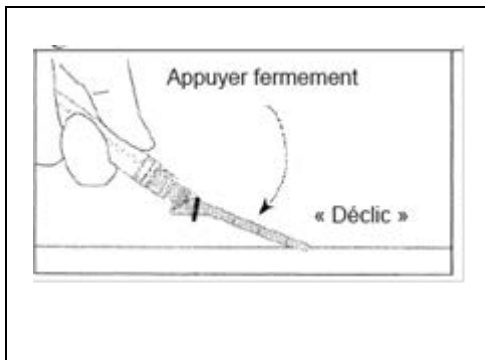
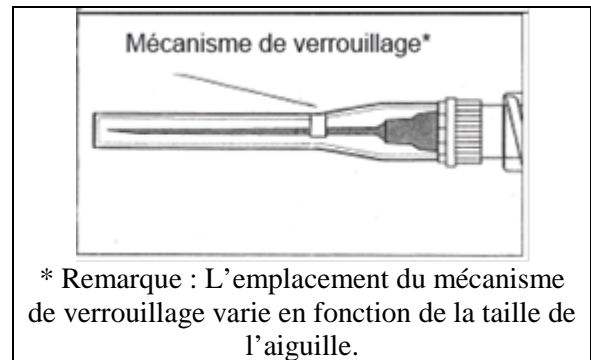


Figure 17

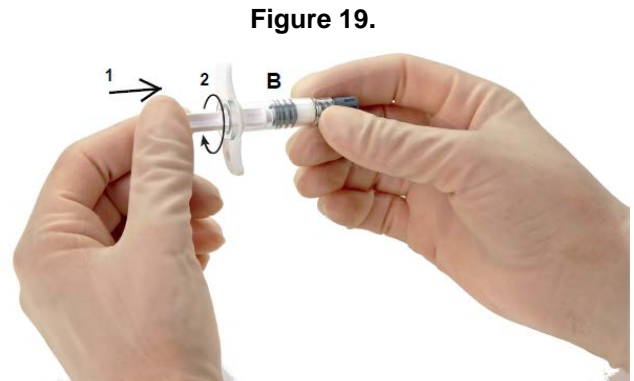
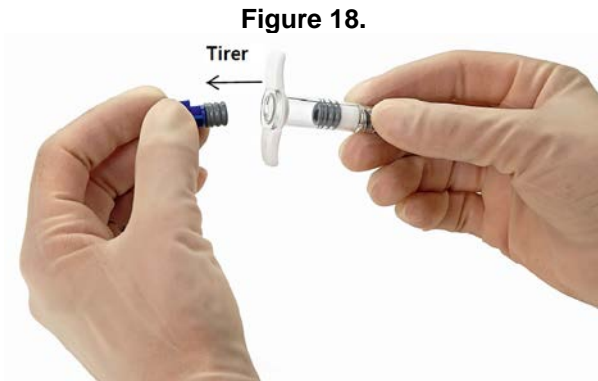


L'activation du protecteur d'aiguille peut faire jaillir la petite quantité de solution ou de suspension qui reste dans l'aiguille après l'injection. Pour plus de sûreté, activer le protecteur d'aiguille d'une seule main, à l'écart de soi et des autres.

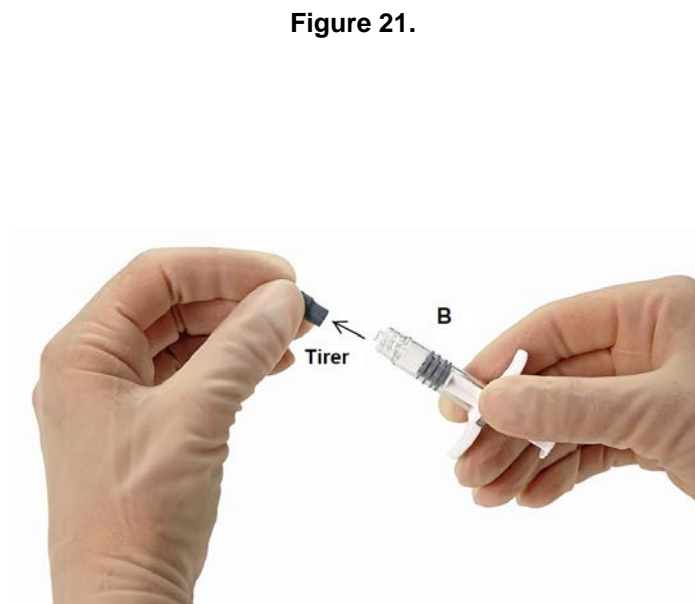
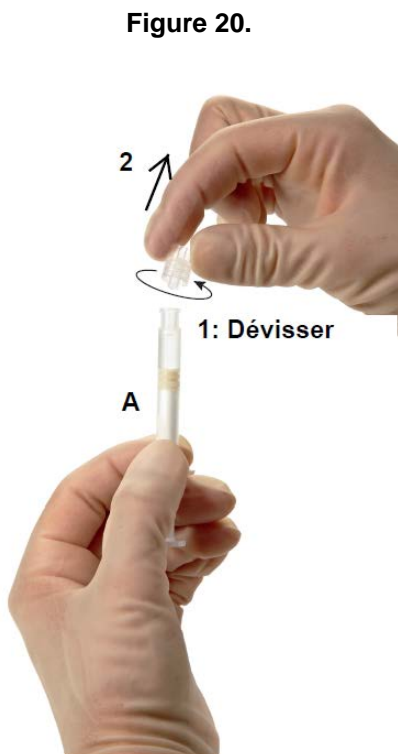
18. Masser doucement la zone d'injection avec un tampon d'ouate ou de gaze.
19. Jeter tous les composants en les plaçant dans un contenant sécuritaire approprié.
20. Enlever les gants et se laver les mains. Documenter l'injection et la réponse du patient à cet acte médical.

B. Méthode d'administration – seringue utilisée avec l'aiguille de sécurité Magellan^{® 3}

1. Sur une surface propre, retirer les plateaux du carton et en sortir le contenu. Jeter les sachets dessiccatifs.
2. De la seringue B, sortir la tige de piston courte à bout bleu et le bouchon qui y est attaché et les jeter (Figure 18). Avec précaution, visser la longue tige de piston blanche de rechange dans le bouchon primaire gris qui se trouve dans la seringue B (Figure 19).



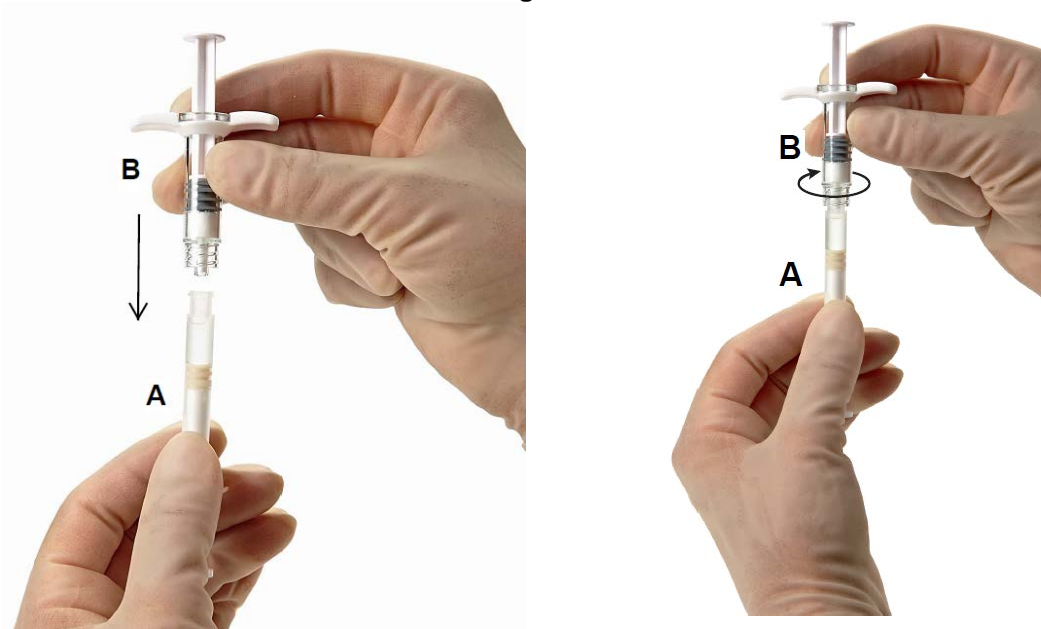
3. Dévisser le capuchon transparent de la seringue A (Figure 20). Enlever le capuchon de caoutchouc gris de la seringue B (Figure 21).



³ Magellan[®] est une marque déposée de Covidien LLC.

- Placer les 2 seringues bout à bout et les attacher l'une à l'autre en vissant à fond (Figure 22).

Figure 22.



- Injecter le liquide de la seringue A dans la seringue B contenant l'acétate de leuprolide. Pour bien mélanger le produit, vider alternativement le contenu d'une seringue dans l'autre au moyen des pistons (pendant environ 45 secondes) de manière à obtenir une solution uniforme (une suspension dans le cas d'ELIGARD 45 mg) (Figure 23 et Figure 24). Une fois bien mélangée, la solution (la suspension dans le cas d'ELIGARD 45 mg) est incolore à havane. **Important** : on doit mélanger le produit de la manière prescrite. On NE PEUT PAS obtenir un bon mélange simplement en agitant les seringues.

Figure 23.

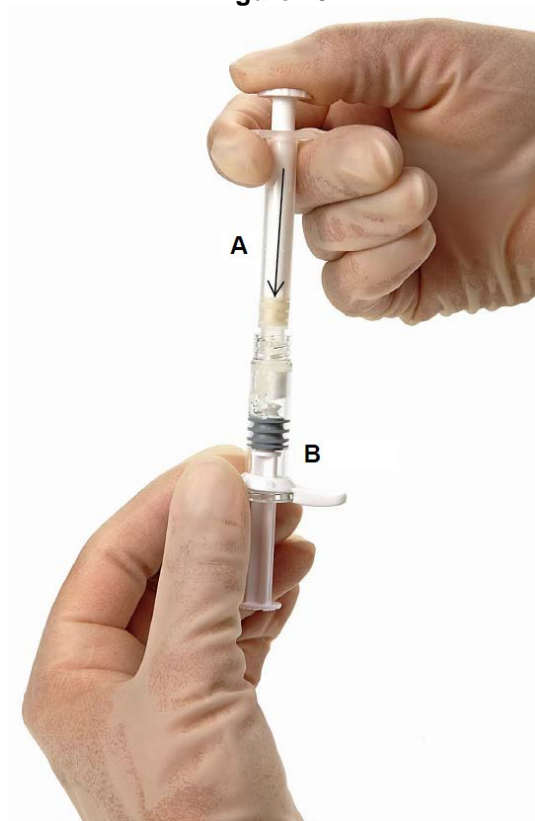
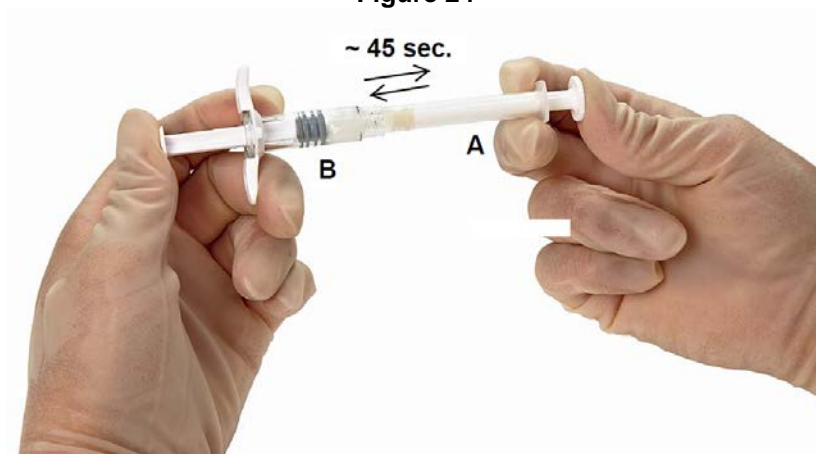
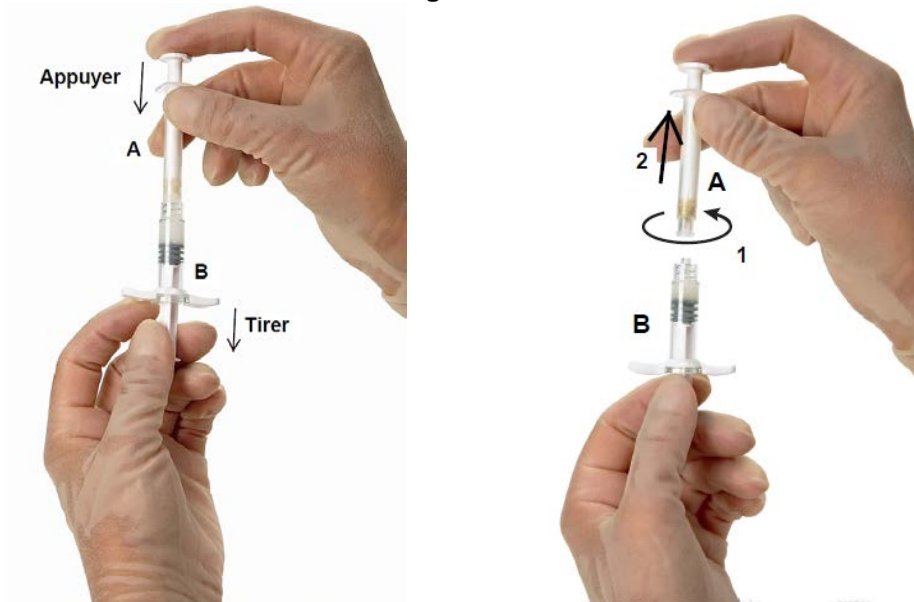


Figure 24



6. Placer les seringues en position verticale, la seringue B en bas. Les seringues doivent demeurer solidement attachées l'une à l'autre. Envoyer toute la solution ou la suspension dans la seringue B (seringue courte et large) en appuyant sur le piston de la seringue A et en tirant légèrement sur le piston de la seringue B. Détacher la seringue A en maintenant la pression sur son piston (Figure 25). Il est à noter qu'il reste de petites bulles d'air dans la solution ou la suspension, mais que c'est acceptable.

Figure 25.



7. Maintenir la seringue B en position verticale. Ouvrir l'emballage contenant l'aiguille de sécurité en détachant la languette de papier, et retirer l'aiguille de sécurité. Fixer l'aiguille de sécurité au bout de la seringue B en tenant l'aiguille et en vissant à fond la seringue dans le sens des aiguilles d'une montre. Enlever le protecteur de l'aiguille.



8. Choisir un point d'injection sur l'abdomen, le haut d'une fesse ou un endroit comportant une quantité adéquate de tissu sous-cutané, à un endroit exempt de pigmentation excessive, de nodule, de lésion ou de poils. Comme on peut changer le point d'injection dans le cas des injections sous-cutanées, choisir un endroit qui n'a pas été utilisé récemment.
9. Nettoyer la zone d'injection avec un tampon d'alcool.

10. Entre le pouce et l'index de la main non dominante, saisir un pli de peau autour du point choisi pour l'injection.



11. Avec la main dominante, insérer rapidement l'aiguille dans le pli. L'angle d'insertion dépend de la quantité et de l'épaisseur de tissu sous-cutané du pli et de la longueur de l'aiguille.



12. Une fois l'aiguille insérée, relâcher le pli de peau tenu entre les doigts de la main non dominante.

13. Injecter le médicament par une pression lente et constante sur le piston. Continuer de pousser sur le piston jusqu'à ce que la seringue soit vide.



14. Retirer rapidement l'aiguille selon le même angle qu'à l'insertion. Ne pas remettre en place le capuchon d'aiguille original après l'emploi.

15. Verrouiller le protecteur d'aiguille en utilisant l'une des méthodes d'activation suivantes : avec le pouce, l'index ou une surface plane.



16. S'assurer de percevoir le déclic audible et tactile pour vérifier que le protecteur d'aiguille est bien verrouillé. Lorsqu'il est verrouillé, le protecteur d'aiguille recouvre entièrement le bout de l'aiguille.



17. Masser doucement la zone d'injection avec un tampon d'ouate ou de gaze.
18. Jeter tous les composants en les plaçant dans un contenant sécuritaire approprié.
19. Enlever les gants et se laver les mains. Documenter l'injection et la réponse du patient à cet acte médical.

SURDOSAGE

On n'a aucune expérience clinique des effets d'un surdosage aigu. Étant donné que la toxicité aiguë est faible chez l'animal, on ne prévoit aucun effet indésirable. Aucune différence dans les effets indésirables n'a été observée chez les patients ayant reçu par voie sous-cutanée 1 ou 10 mg de leuprolide par jour pendant 3 ans au maximum ou 20 mg par jour pendant 2 ans au maximum.

En présence d'un surdosage présumé, communiquer avec votre centre antipoison régional.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

L'acétate de leuprolide est un nonapeptide de synthèse analogue de l'hormone de libération de la lutéinostimuline de source naturelle (LH-RH) qui, en administration continue, inhibe la sécrétion des gonadotrophines hypophysaires et supprime la stéroïdogénèse testiculaire et ovarienne. L'analogue est plus actif que l'hormone naturelle. Chimiquement, l'acétate de leuprolide n'est pas apparenté aux stéroïdes.

Contrairement aux hormones stéroïdes, le leuprolide a une action spécifique sur les gonadotrophines hypophysaires et sur l'appareil génital humain.

Cette spécificité réduit la probabilité d'effets indésirables tels que gynécomastie, maladie thromboembolique, œdème ou atteinte hépatique ou vésiculaire.

Chez l'humain, l'administration d'acétate de leuprolide provoque une augmentation initiale des concentrations d'hormone lutéinisante (LH) et d'hormone folliculo-stimulante (FSH) dans la circulation, qui elle-même produit une hausse passagère des gonadostéroïdes. Toutefois, l'administration continue d'acétate de leuprolide se traduit par une diminution des concentrations de LH et de FSH. Il en résulte, chez l'homme, une baisse de la testostérone à un niveau caractéristique de la castration (concentration sérique ≤ 50 ng/dL) et, chez la femme, une baisse des œstrogènes à un niveau postménopausique. Ces baisses sont observées dans les 2 à 4 premières semaines du traitement et les concentrations se maintiennent à ces niveaux tant que dure le traitement. On a mesuré une concentration de testostérone à un niveau de castration chez les hommes atteints d'un cancer de la prostate pendant des périodes atteignant 7 ans. Cet effet est réversible à l'arrêt du traitement pharmacologique.

ELIGARD est une formulation injectable à libération prolongée de l'acétate de leuprolide à base de polymère. Les injections sous-cutanées (s.c.) de 7,5 mg (1 mois), de 22,5 mg (3 mois), de 30 mg (4 mois) et de 45 mg (6 mois) d'ELIGARD fournissent une concentration soutenue d'acétate de leuprolide durant l'intervalle posologique correspondant, avec suppression continue de la production de testostérone par les gonades.

Chez la plupart des patients atteints d'un cancer de la prostate qui reçoivent des injections sous-cutanées mensuelles d'ELIGARD 7,5 mg (1 mois) ou des injections sous-cutanées répétées d'ELIGARD 22,5 mg (3 mois), d'ELIGARD 30 mg (4 mois) ou d'ELIGARD 45 mg (6 mois), la concentration de testostérone augmentait au-dessus de la valeur initiale au cours de la première semaine suivant le début du traitement, pour redescendre ensuite à la valeur initiale ou au-dessous vers la fin de la deuxième semaine ou de la troisième semaine, respectivement. La concentration de testostérone atteignait en général le niveau de castration dans les 2 à 4 semaines de l'administration du médicament et se maintenait pendant toute la durée du traitement.

Pharmacodynamie

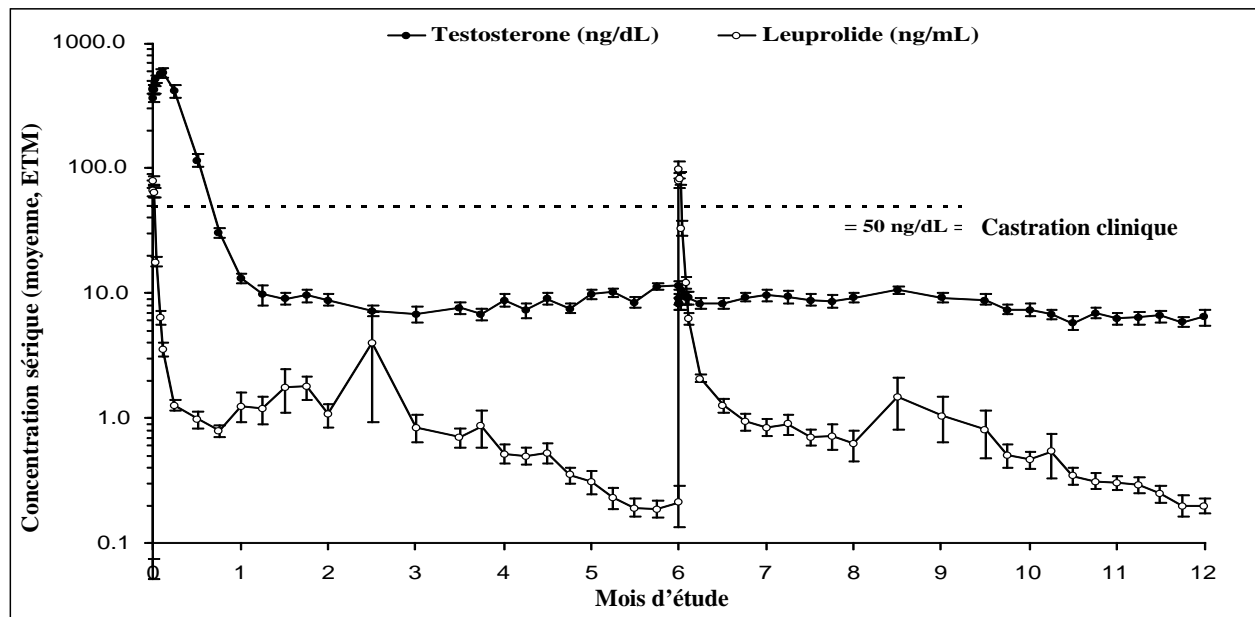
Après chaque injection d'ELIGARD 7,5 mg, la concentration sérique de leuprolide atteignait un maximum le premier jour puis retombait rapidement à une valeur stable comprise entre de 0,2 et 2 ng/mL. En réponse à ce type d'exposition au leuprolide, la concentration sérique de testostérone commençait par augmenter, passant de 408 ± 60 ng/dL, au début, à 600 ± 74 ng/dL au jour 3, pour ensuite descendre au-dessous du niveau de castration (≤ 50 ng/dL) dans les 3 semaines suivant la première dose (38 ± 9 ng/dL au jour 21). La concentration sérique moyenne de testostérone est demeurée relativement constante (entre 7,1 et 17,9 ng/dL) durant le reste de l'essai de 84 jours.

Après chaque injection d'ELIGARD 22,5 mg, en réponse à ce type d'exposition au leuprolide, la concentration sérique de testostérone est montée initialement à 610 ± 246 ng/dL au jour 2, pour descendre ensuite au-dessous du niveau de castration (≤ 50 ng/dL) dans les 3 semaines suivant la première dose (28 ± 18 ng/dL le jour 21). La concentration sérique moyenne de testostérone est demeurée relativement constante (entre 7 et 13 ng/dL) durant le reste (168 jours) de l'essai de 6 mois, sans augmentation après l'administration de la deuxième dose, à la fin du mois 3 (jour 84).

Après chaque injection d'ELIGARD 30 mg, la concentration sérique moyenne de leuprolide atteignait un maximum le premier jour, pour retomber rapidement à un niveau stable compris entre 0,1 et 1,0 ng/mL. En réponse à ce type d'exposition au leuprolide, la concentration sérique moyenne de testostérone augmentait initialement, passant de $385,5 \pm 18,04$ ng/dL à 588 ± 40 ng/dL au jour 3, pour ensuite retomber au-dessous du niveau de castration (≤ 50 ng/dL) dans les 3 semaines suivant la première dose ($31,7 \pm 4,2$ ng/dL le jour 21). La concentration de testostérone est demeurée comprise entre 6 et 12 ng/dL durant le reste de l'essai de 224 jours.

La Figure 26 ci-dessous illustre la réponse pharmacodynamique après l'administration sous-cutanée répétée d'ELIGARD 45 mg (6 mois) chez 28 patients atteints d'un cancer avancé de la prostate. Après chaque injection, la concentration sérique moyenne de leuprolide atteignait un maximum le premier jour, pour retomber rapidement à un niveau stable compris entre 0,2 et 2,0 ng/mL. En réponse à ce type d'exposition au leuprolide, la concentration sérique moyenne de testostérone est montée initialement à 585 ± 49 ng/dL au jour 3, pour ensuite retomber au-dessous du niveau de castration (≤ 50 ng/dL) dans les 3 semaines suivant la première dose ($30,4 \pm 3,0$ ng/dL le jour 21). La concentration de testostérone est demeurée comprise entre 6 et 12 ng/dL durant le reste de l'essai de 12 mois.

Figure 26. Réponse pharmacodynamique à ELIGARD 45 mg (6 mois) montrant les concentrations sériques de leuprolide (cercles vides, N = 27) et de testostérone (cercles pleins, N = 28) après 2 injections sous-cutanées consécutives à intervalle de 6 mois chez des patients atteints d'un cancer avancé de la prostate. Doses administrées le jour 0 et au mois 6 (jour 168).



Ainsi, malgré la fluctuation marquée de la concentration sérique de leuprolide due à la charge initiale, suivie du profil de libération soutenue d'ELIGARD 7,5 mg, 22,5 mg, 30 mg et 45 mg, on n'a observé aucune fluctuation cliniquement significative de la concentration sérique de la testostérone, dont la suppression s'est maintenue au-dessous du niveau de castration. La hausse initiale et la baisse de la concentration de testostérone dues à ELIGARD 7,5 mg, 22,5 mg, 30 mg et 45 mg étaient d'amplitude et d'évolution similaires à celles observées avec d'autres formulations de leuprolide. Elles sont liées au mécanisme de suppression de la stéroïdogénèse par désensibilisation hypophysaire due à une exposition continue aux analogues de la LH-RH. Aucune réponse aiguë ni remontée de la concentration de testostérone n'a été observée après les deuxième et troisième doses d'ELIGARD.

Aucune réponse aiguë ni remontée de la concentration de testostérone n'a été observée durant la phase initiale suivant la deuxième dose d'ELIGARD 22,5 mg (3 mois).

Aucune réponse aiguë de la concentration de testostérone n'a été observée après la première et la deuxième dose d'ELIGARD 30 mg (4 mois). Un seul patient a présenté une remontée de concentration sérique de testostérone, avec une seule valeur mesurée à 53 ng/dL, après la deuxième dose (jour 113). La suppression, rétablie au jour 115, s'est maintenue durant tout le reste de l'essai.

Aucune réponse aiguë de la concentration de testostérone n'a été observée après la première et la deuxième dose d'ELIGARD 45 mg (6 mois), et aucun patient n'a présenté de remontée de concentration sérique de testostérone.

Pharmacocinétique

Absorption :

La pharmacocinétique d'ELIGARD chez des patients atteints d'un cancer avancé de la prostate a été suivie pendant 2 intervalles posologiques consécutifs lors de l'administration d'ELIGARD 22,5 mg (3 mois), d'ELIGARD 30 mg (4 mois) et d'ELIGARD 45 mg (6 mois) et pendant 3 intervalles posologiques consécutifs lors de l'administration d'ELIGARD 7,5 mg (1 mois). Un traitement répété par les formulations ELIGARD, administrées aux intervalles posologiques prévus chez les patients atteints d'un cancer avancé de la prostate se traduisait par un profil de leuprolide sérique semblable à celui d'autres formulations efficaces de leuprolide à libération lente. Après l'administration sous-cutanée de chacune des formulations ELIGARD, une phase de charge initiale caractérisée par une concentration sérique élevée était suivie d'une phase de plateau au cours de laquelle la concentration sérique de leuprolide demeurait relativement constante jusqu'à la fin de chaque intervalle posologique. On n'a remarqué aucun signe d'accumulation après des doses successives, et les profils sériques restaient similaires après l'injection de chacune des doses d'ELIGARD. Durant la phase de plateau, la concentration sérique de leuprolide a parfois glissé sous le seuil de détection, sans toutefois entraver l'effet de suppression de la testostérone. Le profil pharmacocinétique de chacune des formulations ELIGARD à libération lente a été associé à une suppression continue de la testostérone chez près de 100 % des patients pendant tout l'intervalle posologique prévu de 1, 3, 4 ou 6 mois. Le Tableau 2 ci-dessous illustre les paramètres pharmacocinétiques d'ELIGARD.

Tableau 2. Paramètres pharmacocinétiques cliniques d'ELIGARD

Administration sous-cutanée chez des patients atteints d'un cancer avancé de la prostate								
	Phase de charge initiale (jours 0-3)			Phase de plateau (jour 3 à la fin de l'intervalle)			Intervalle posologique total	
	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	ASC (ng h mL ⁻¹)	C _{max} (ng/mL)	C _{min} (ng/mL)	ASC (ng h mL ⁻¹)	C _{finale} (ng/mL)	ASC (ng h mL ⁻¹)
ELIGARD 45 mg (6 mois), N = 27								
Dose 1	82,0	4,43	1558	6,7	0,12	4362	0,21	5922
Dose 2	102,4	4,75	2357	3,4	0,12	3216	0,20	5573
ELIGARD 30 mg (4 mois), N = 24								
Dose 1	150	3,3	2080	2,6	0,07	1471	0,08	3551
Dose 2	192	3,0	2659	1,9	0,06	1083	0,07	3743
ELIGARD 22,5 mg (3 mois), N = 25								
Dose 1	127	4,6	2227	2,4	0,15	1419	0,34	3646
Dose 2	107	4,5	1955	2,7	0,25	1925	0,30	3880
ELIGARD 7,5 mg (1 mois), N = 8 (essai portant sur une dose unique)								
Dose 1	26,3	4,1	350,6	2,69	0,175	514,9	0,36	865,6
ELIGARD 7,5 mg (1 mois), N = 20								
Dose 1	25,3	4,6	435,3	2,68	0,169	438,1	0,42	873,4
Dose 2	n.d.	n.d.	n.d.	2,02	0,360	499,6	0,45	n.d.
Dose 3	n.d.	n.d.	n.d.	1,78	0,328	475,7	0,45	n.d.

Distribution :

Le volume moyen de distribution du leuprolide à l'état d'équilibre après l'injection d'un bolus intraveineux à des hommes volontaires en bonne santé était de 27 L. La liaison *in vitro* aux protéines plasmatiques humaines était comprise entre 43 % et 49 %.

Métabolisme :

Chez des hommes volontaires en bonne santé, l'injection d'un bolus intraveineux de 1 mg de leuprolide était suivie d'une clairance générale moyenne de 8,34 L/h, avec une demi-vie d'élimination terminale de 3 heures environ, selon un modèle à 2 compartiments. Le principal métabolite du leuprolide est un pentapeptide (M-1). Aucune étude de métabolisme n'a été réalisée avec ELIGARD.

Excrétion :

Aucune étude d'excrétion n'a été réalisée avec ELIGARD.

Populations particulières et états pathologiques

Pédiatrie : L'innocuité et l'efficacité d'ELIGARD n'ont pas été établies chez l'enfant (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Gériatrie : La plupart (> 70 %) des patients ayant participé aux essais cliniques sur ELIGARD étaient âgées de 70 ans ou plus.

Sexe : Seuls des hommes ont participé aux essais cliniques sur ELIGARD.

Race : La concentration sérique moyenne de leuprolide s'est révélée comparable chez l'ensemble des patients étudiés. Le tableau 3 ci-dessous montre la répartition de tous les participants aux essais sur ELIGARD en fonction de la race.

Tableau 3. Répartition de tous les participants aux essais cliniques sur ELIGARD en fonction de la race

	AGL0205 Essai sur ELIGARD 45 mg	AGL0001 Essai sur ELIGARD 30 mg	AGL9909 Essai sur ELIGARD 22,5 mg	AGL9904 Essai sur ELIGARD 7,5 mg
Blancs	84 (75,7 %)	71 (78,9 %)	93 (79,5 %)	92 (76,7 %)
Noirs	19 (17,1 %)	10 (11,1 %)	13 (11,1 %)	15 (12,5 %)
D'origine hispanique	6 (5,4 %)	8 (8,9 %)	7 (6,0 %)	13 (10,8 %)
D'origine asiatique	1 (0,9 %)	0	3 (2,6 %)	0
Autre	1 (0,9 %)	1 (1,1 %)	1 (0,9 %)	0

Insuffisances hépatique et rénale : La pharmacocinétique du médicament n'a pas été déterminée chez les insuffisants hépatiques ou rénaux.

Polymorphisme génétique : L'effet du polymorphisme génétique sur la pharmacocinétique d'ELIGARD n'a pas été étudié.

STABILITÉ ET CONSERVATION

ELIGARD doit être réfrigéré entre 2 et 8 °C (36 et 46 °F).

ELIGARD peut être entreposé à température ambiante (15 à 30 °C) dans son emballage d'origine pendant 8 semaines avant l'administration.

Une fois mélangé, ELIGARD doit être jeté s'il n'est pas utilisé dans les 30 minutes.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Laisser le produit atteindre la température ambiante en le retirant du réfrigérateur au moins 30 minutes avant de le mélanger.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

ELIGARD 7,5 mg (1 mois)

[10,2 mg (seringue BD) ou 10,6 mg (seringue Schott) d'acétate de leuprolide par seringue]

ELIGARD 7,5 mg (1 mois) est présenté sous la forme de 2 seringues stériles préremplies, dont les contenus sont mélangés immédiatement avant l'administration. Les 2 seringues sont fixées l'une à l'autre et les produits sont mélangés jusqu'à obtenir une solution homogène (dose unique). L'une des seringues contient le système de libération ATRIGEL[®] et l'autre, l'acétate de leuprolide. Le système de libération ATRIGEL[®] (sans gélatine) est une formulation polymérique composée à 34 % de poly (DL-lactide-co-glycolide) (PLGH) biodégradable et à 66 % d'un solvant biocompatible, la N-méthyl-2-pyrrolidone (NMP). Le PLGH est un co-polymère à ratio molaire 50:50 de DL-lactide et de glycolide comportant des groupes terminaux carboxyle. L'autre seringue contient 10,2 mg (seringue BD) ou 10,6 mg (seringue Schott) d'acétate de leuprolide lyophilisé, prévue pour fournir 7,5 mg d'acétate de leuprolide lors de l'injection sous-cutanée.

ELIGARD 7,5 mg (1 mois) est présenté dans un emballage de plateaux à usage unique contenant une aiguille de sécurité.

L'emballage de plateaux renfermant la seringue utilisable avec une aiguille de sécurité contiennent :

- un système de mélange de 2 seringues;
- 2 sachets dessiccatifs de gel de silice pour neutraliser l'humidité;
- 1 aiguille de sécurité de 1 pouce de calibre 20.

ELIGARD 22,5 mg (3 mois)

[28,2 mg (seringue BD) ou 29,2 mg (seringue Schott) d'acétate de leuprolide par seringue]

ELIGARD 22,5 mg (3 mois) est présenté sous la forme de 2 seringues stériles préremplies, dont les contenus sont mélangés immédiatement avant l'administration. Les 2 seringues sont fixées l'une à l'autre et les produits sont mélangés jusqu'à obtenir une solution homogène (dose unique). L'une des seringues contient le système de libération ATRIGEL[®] et l'autre, l'acétate de leuprolide. Le système de libération ATRIGEL[®] (sans gélatine) est une formulation polymérique composée à 45 % de poly (DL-lactide-co-glycolide) (PLG) biodégradable et à 55 % d'un solvant biocompatible, la N-méthyl-2-pyrrolidone (NMP). Le PLG est un co-polymère à ratio molaire 75:25 de DL-lactide et de glycolide avec l'hexanédiol. L'autre seringue contient 28,2 mg (seringue BD) ou 29,2 mg (seringue Schott) d'acétate de leuprolide lyophilisé, prévue pour fournir 22,5 mg d'acétate de leuprolide lors de l'injection sous-cutanée.

ELIGARD 22,5 mg (3 mois) est présenté dans un emballage de plateaux à usage unique contenant une aiguille de sécurité.

L'emballage de plateaux renfermant la seringue utilisable avec une aiguille de sécurité contiennent :

- un système de mélange de 2 seringues;
- 2 sachets dessiccateurs de gel de silice pour neutraliser l'humidité;
- 1 aiguille de sécurité de 1 pouce de calibre 20.

ELIGARD 30 mg (4 mois)

[35,8 mg (seringue BD) ou 37,2 mg (seringue Schott) d'acétate de leuprolide par seringue]

ELIGARD 30 mg (4 mois) est présenté sous la forme de 2 seringues stériles préremplies, dont les contenus sont mélangés immédiatement avant l'administration. Les 2 seringues sont fixées l'une à l'autre et les produits sont mélangés jusqu'à obtenir une solution homogène (dose unique). L'une des seringues contient le système de libération ATRIGEL[®] et l'autre, l'acétate de leuprolide. Le système de libération ATRIGEL[®] (sans gélatine) est une formulation polymérique composée à 45 % de poly (DL-lactide-co-glycolide) (PLG) biodégradable et à 55 % d'un solvant biocompatible, la N-méthyl-2-pyrrolidone (NMP). Le PLG est un co-polymère à ratio molaire 75:25 de DL-lactide et de glycolide avec l'hexanédiol. L'autre seringue contient 35,8 mg (seringue BD) ou 37,2 mg (seringue Schott) d'acétate de leuprolide lyophilisé, prévue pour fournir 30 mg d'acétate de leuprolide lors de l'injection sous-cutanée.

ELIGARD 30 mg (4 mois) est présenté dans un emballage de plateaux à usage unique contenant une aiguille de sécurité.

La trousse-pochette et l'emballage de plateaux renfermant la seringue utilisable avec une aiguille de sécurité contiennent :

- un système de mélange de 2 seringues;
- 2 sachets dessiccateurs de gel de silice pour neutraliser l'humidité;
- 1 aiguille de sécurité de 1 pouce de calibre 20.

ELIGARD 45 mg (6 mois)

[58,2 mg (seringue BD) ou 59,2 mg (seringue Schott) d'acétate de leuprolide par seringue]

ELIGARD 45 mg (6 mois) est présenté sous la forme de 2 seringues stériles préremplies, dont les contenus sont mélangés immédiatement avant l'administration. Les 2 seringues sont fixées l'une à l'autre et les produits sont mélangés jusqu'à obtenir une suspension homogène (dose unique). L'une des seringues contient le système de libération ATRIGEL[®] et l'autre, l'acétate de leuprolide. Le système de libération ATRIGEL[®] (sans gélatine) est une formulation polymérique composée à 50 % de poly (DL-lactide-co-glycolide) (PLG) biodégradable et à 50 % d'un solvant biocompatible, la N-méthyl-2-pyrrolidone (NMP). Le PLG est un co-polymère à ratio molaire 85:15 de DL-lactide avec hexanediol. L'autre seringue contient 58,2 mg (seringue BD) ou 59,2 mg (seringue Schott) d'acétate de leuprolide lyophilisé, prévue pour fournir 45 mg d'acétate de leuprolide lors de l'injection sous-cutanée.

ELIGARD 45 mg (6 mois) est présenté dans un emballage de plateaux à usage unique contenant une aiguille de sécurité.

L'emballage de plateaux renfermant la seringue utilisable avec une aiguille de sécurité contiennent :

- un système de mélange de 2 seringues;
- 2 sachets dessiccateurs de gel de silice pour neutraliser l'humidité;
- 1 aiguille de sécurité de 1 pouce de calibre 18.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

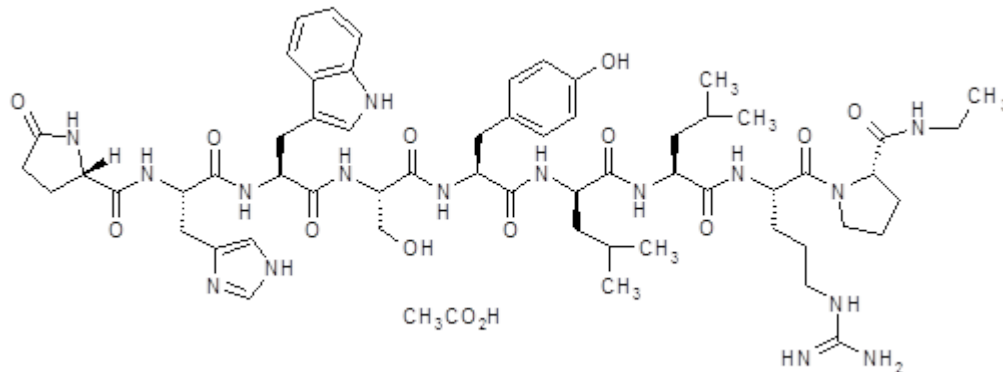
Dénomination commune : Acétate de leuprolide

Nom chimique : 5-Oxo-L-prolyl-L-histidyl-L-tryptophyl-L-séryl-L-tyrosyl-D-leucyl-L-leuceyl-L-arginyl-N-éthyl-L- prolinamide, acétate de

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{59}H_{84}N_{16}O_{12} \cdot C_2H_4O_2$,

1269,48 daltons

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : L'acétate de leuprolide est une poudre fine ou molle, blanc à blanc cassé. Il est soluble dans l'eau, l'éthanol et le propylèneglycol, avec un pKa de 9,6.

ESSAIS CLINIQUES

Tableau 4. Sommaire des données démographiques des essais cliniques ouverts portant sur ELIGARD administré par voie sous-cutanée à des patients atteints d'un cancer de la prostate		
Posologie, voie d'administration et durée du traitement	Sujets (n = nombre) Stade selon la classification de Jewett	Âge moyen (tranche)
ELIGARD 7,5 mg (1 mois)		
6 doses consécutives d'ELIGARD 7,5 mg administrées à intervalles mensuels Durée de l'essai : 6 mois	120 hommes Stade C : 74 % Stade D : 26 %	Âge moyen : 72,8 ans Tranche : de 52 à 85 ans
ELIGARD 22,5 mg (3 mois)		
2 doses consécutives d'ELIGARD 22,5 mg administrées à intervalle de 3 mois Durée de l'essai : 6 mois	117 hommes Stade A : 2 % Stade B : 16 % Stade C : 51 % Stade D : 31 %	Âge moyen : 73,1 ± 8,0 ans Tranche : de 46 à 85 ans
ELIGARD 30 mg (4 mois)		
2 doses consécutives d'ELIGARD 30 mg administrées à intervalle de 4 mois Durée de l'essai : 8 mois	90 hommes Stade A : 2 % Stade B : 42 % Stade C : 18 % Stade D : 38 %	Âge moyen : 73,5 ± 7,1 ans Tranche : de 53 à 84 ans
ELIGARD 45 mg (6 mois)		
2 doses consécutives d'ELIGARD 45 mg administrées à intervalle de 6 mois Durée de l'essai : 12 mois	111 hommes Stade A : 4 % Stade B : 39 % Stade C : 17 % Stade D : 40 %	Âge moyen : 73,2 ± 7,5 ans Tranche : de 50 à 86 ans

Résultats d'étude

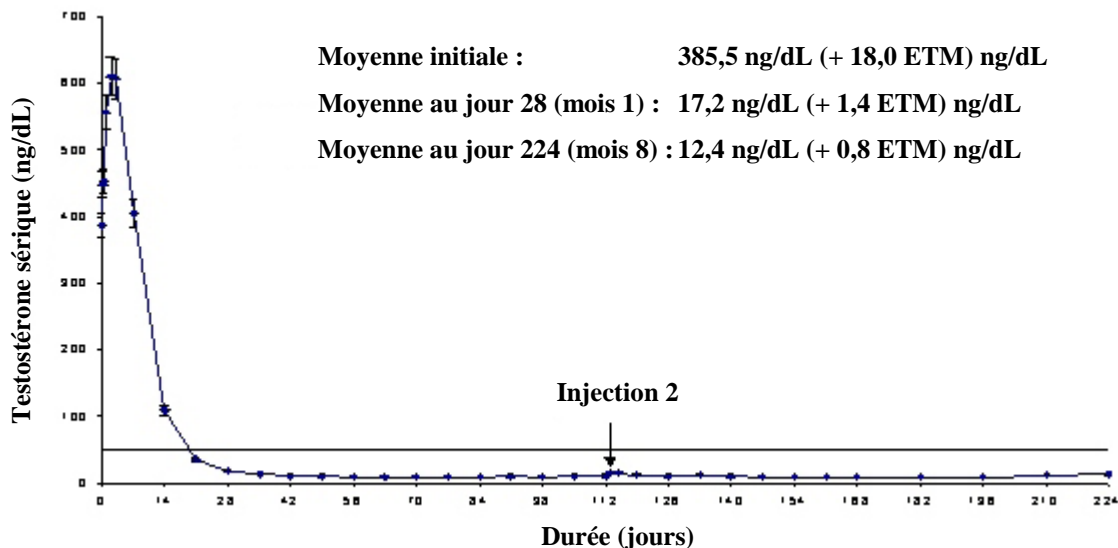
Au cours de l'essai de phase III sur ELIGARD 7,5 mg (1 mois), tous les patients ayant participé à l'essai jusqu'au jour 14, au moins, ont obtenu une concentration de testostérone au niveau de la castration, défini comme une concentration de testostérone ≤ 50 ng/dL lors de 2 mesures à environ 1 semaine d'intervalle. Au jour 28, la testostérone était supprimée chez 112 des 119 patients (94 %) continuant de participer à l'essai et, au jour 42, la testostérone était supprimée chez les 118 patients restant dans l'essai. En outre, chez tous les patients dont la concentration de testostérone était au niveau de castration, la suppression s'est maintenue à ce niveau pendant toute la durée de

l'essai. La valeur de l'antigène prostatique spécifique (APS) chez les patients était également réduite de plus de 90 % en moyenne par rapport à la valeur initiale.

Au cours de l'essai de phase III sur ELIGARD 22,5 mg (3 mois), tous les patients sauf 1 (99 %) ont obtenu une baisse de la concentration sérique de testostérone au-dessous du niveau de castration (≤ 50 ng/dL) au jour 28. Au jour 35, la suppression de la testostérone était équivalente à la castration chez tous les patients (100 %) ayant reçu une pleine dose initiale. Chez 1 patient seulement (< 1 %), on a noté une remontée de la concentration de testostérone (au-dessus de 50 ng/dL au cours de l'essai après avoir atteint le niveau de castration). Chez ce patient, la concentration de testostérone est redescendue sous le niveau de castration après la deuxième injection et y est restée pendant tout l'essai. À la fin de l'essai (mois 6), les 111 patients évaluable (100 %) présentaient une concentration de testostérone inférieure au niveau de castration et chez 94 % d'entre eux, la concentration de testostérone était ≤ 20 ng/dL. Au mois 6, la valeur de l'APS était réduite de 98 % par rapport à la valeur initiale.

L'essai clinique portant sur ELIGARD 30 mg (4 mois) visait à évaluer l'obtention et le maintien d'une suppression de la testostérone sérique au niveau de la castration au cours d'un traitement de 8 mois. Au total, 82 des 90 patients ont terminé l'essai. La concentration moyenne de testostérone est passée de 385,5 ng/dL initialement à 610,0 ng/dL le jour 2 suivant l'injection sous-cutanée. La concentration sérique moyenne de testostérone est redescendue au-dessous de la valeur initiale au jour 14, pour atteindre 17,2 ng/dL au jour 28. La concentration moyenne de testostérone affichait 12,4 ng/dL au mois 8 (Figure 27).

Figure 27. ELIGARD 30 mg (4 mois) – Concentration moyenne de testostérone ($n = 90$)



Sur les 90 patients admis au début de l'essai, 1 patient s'est retiré volontairement après la visite du jour 14, avant que sa concentration de testostérone ait atteint le niveau de castration. Chez 96 % des patients (85/89), la concentration de testostérone a atteint le niveau de castration (≤ 50 ng/dL) dès le mois 1 (jour 28) après l'injection initiale. Les 89 patients (100 %) restant dans l'essai ont tous atteint le niveau de castration au jour 42. Une forte proportion de patients

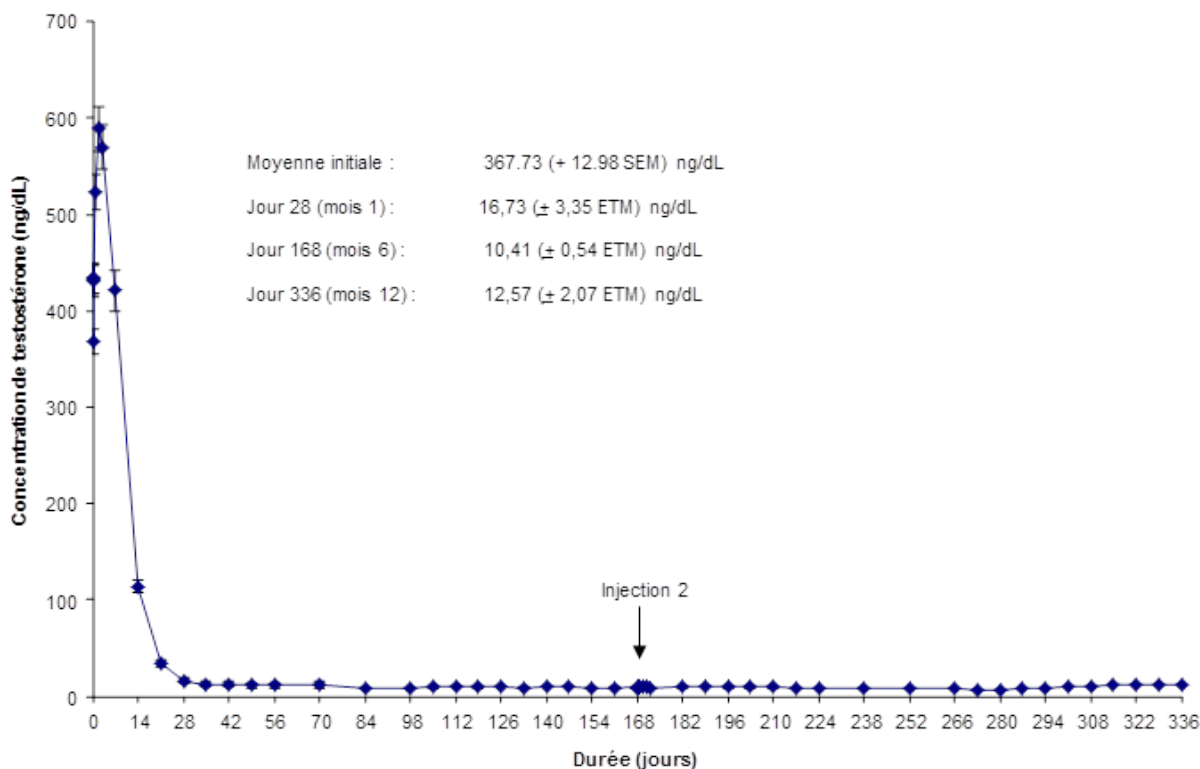
(67 % au mois 1 (jour 28), 90 % au jour 42) a atteint un niveau de suppression encore plus bas de la testostérone, ≤ 20 ng/dL, au moins lors de 2 mesures consécutives à environ 1 semaine d'intervalle. Trois patients (3,3 %) ont présenté une remontée de la testostérone (concentration supérieure à 50 ng/dL) durant l'essai, immédiatement après la deuxième injection. Chez ces 3 patients, la suppression de la testostérone s'est rétablie par la suite, mais une deuxième remontée (53 ng/dL) s'est produite chez 1 des 3 patients à la fin du mois 8. Chez tous les autres patients poursuivant l'essai au mois 8 ($n = 81$), la concentration de testostérone est demeurée ≤ 50 ng/dL. En outre, la valeur de l'APS a diminué en moyenne de 86 % par rapport à la valeur initiale au cours de l'essai. Au mois 8, la valeur de l'APS était revenue dans les limites de la normale chez 93 % des patients dont le taux était élevé initialement.

Parmi les 111 patients ayant participé à l'essai sur ELIGARD 45 mg (6 mois), 106 ont reçu au total 2 injections d'ELIGARD 45 mg administrées à intervalle de 6 mois. Un total de 103 patients ont terminé l'essai. La concentration moyenne de testostérone est passée de 367,7 ng/dL initialement à 588,6 ng/dL le jour 2 suivant l'injection sous-cutanée. La concentration sérique moyenne de testostérone est redescendue au-dessous de la valeur initiale au jour 14, pour atteindre 16,7 ng/dL au jour 28. Au mois 12, la concentration moyenne de testostérone était de 12,6 ng/dL (Figure 28).

Au total, 108 des 109 patients (99,1 %) qui poursuivaient l'essai ont obtenu une baisse de la concentration sérique de testostérone au-dessous du niveau de castration (≤ 50 ng/dL) au jour 28. Un patient (< 1 %) a subi une remontée de sa concentration de testostérone (au-dessus de 50 ng/dL) au cours de l'essai. Chez ce patient, la concentration de testostérone a atteint le niveau de castration au jour 21 et y est restée jusqu'au jour 308, où elle s'est élevée à 112 ng/dL. Au mois 12 (jour 336), la concentration de testostérone de ce patient avait atteint 210 ng/dL. Parmi les 103 patients évaluable au mois 12 de l'essai, 102 présentaient une concentration de testostérone ≤ 50 ng/dL.

Les 5 patients non évaluable qui avaient atteint le niveau de castration au jour 28 ont maintenu ce degré de suppression à chaque mesure, jusqu'au jour de leur retrait de l'essai inclusivement.

Figure 28 . ELIGARD 45 mg (6 mois) – Concentration moyenne de testostérone (n = 103)



On a constaté une baisse de la valeur de l'APS sérique chez l'ensemble des patients dont la valeur initiale se situait au-dessus de la normale. Ainsi, au mois 12, les valeurs moyennes individuelles avaient diminué en moyenne de 97 % par rapport aux valeurs initiales. À ce moment, la valeur de l'APS était revenue dans les limites de la normale chez 95 % des patients dont le taux était élevé initialement.

Tous les résumés relatifs à la capacité fonctionnelle de l'OMS, aux douleurs osseuses et aux symptômes et aux douleurs urinaires indiquent le maintien d'une bonne maîtrise des symptômes pendant toute la durée de chaque essai (6 à 12 mois), sans signe de réaction en poussée.

Les profils d'innocuité observés avec ELIGARD 7,5 mg (1 mois), ELIGARD 22,5 mg (3 mois), ELIGARD 30 mg (4 mois) et ELIGARD 45 mg (6 mois) étaient semblables à ceux d'autres produits contenant de l'acétate de leuprolide.

Études comparatives de biodisponibilité

Les formulations ELIGARD n'ont fait l'objet d'aucune étude comparative de biodisponibilité.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

L'acétate de leuprolide est un analogue de l'hormone de libération de la lutéinostimuline. Après l'administration de l'acétate de leuprolide, il se produit un accroissement initial des concentrations d'hormone lutéinisante (LH) et d'hormone folliculo-stimulante (FSH) dans la circulation. Il en résulte une augmentation passagère des concentrations des stéroïdes gonadiques (testostérone et dihydrotestostérone chez l'homme, œstrone et œstradiol chez la femme préménopausée). Toutefois, l'administration continue de doses thérapeutiques d'acétate de leuprolide inhibe la sécrétion des gonadotrophines hypophysaires et supprime la stéroïdogénèse testiculaire et ovarienne. Il en résulte chez l'homme une réduction de la concentration de testostérone jusqu'à un niveau équivalent à la castration (concentration sérique ≤ 50 ng/dL) et chez la femme, une baisse de la concentration des œstrogènes à un niveau postménopausique. Ces baisses sont observées dans les 2 à 4 semaines du début du traitement et leurs effets sont réversibles à l'arrêt du traitement.

Pharmacologie animale : L'activité pharmacologique d'ELIGARD (acétate de leuprolide) a été évaluée chez des rats et des chiens mâles adultes en mesurant la concentration sérique de testostérone après l'administration du médicament. Les études ont montré que le produit abaissait efficacement la testostérone sérique à ≤ 50 ng/dL, valeur associée à la castration dans ces études.

Après l'administration sous-cutanée d'ELIGARD 7,5 mg (1 mois) à des chiens dans le cadre d'une étude de doses répétées, la concentration de testostérone a commencé à diminuer dans les 7 jours suivant la dose initiale et a atteint le niveau de castration (≤ 50 ng/dL) dans les 14 jours. Le niveau de castration s'est maintenu pendant toute l'étude de 3 mois. Après chaque injection mensuelle, on a noté pendant 1 à 3 jours une augmentation passagère de la concentration sérique d'acétate de leuprolide. Entre 2 augmentations successives, la concentration d'acétate de leuprolide demeurait basse, mais décelable. Cette étude indique une absence totale d'accumulation de l'acétate de leuprolide après des injections sous-cutanées répétées d'ELIGARD 7,5 mg (1 mois). En outre, il ne s'est produit aucune remontée subite de la testostérone, car on n'a décelé aucune augmentation de concentration de testostérone après la deuxième et la troisième injection.

On a mesuré la concentration sérique de testostérone chez des chiens mâles après 2 injections d'ELIGARD 22,5 mg (3 mois) à 90 jours d'intervalle. Le niveau de castration a été atteint dans les 2 semaines suivant la première injection et s'est maintenu pendant toute l'étude de 112 jours. On n'a observé aucune augmentation de la concentration de testostérone après la deuxième injection, au jour 91. La concentration de leuprolide à l'état d'équilibre était comparable à celle suivant une injection de LUPRON Dépôt® 22,5 mg.

Lors d'études de doses uniques menées chez le rat et le chien, l'administration de bolus sous-cutanés d'ELIGARD 7,5 mg (1 mois) et d'ELIGARD 22,5 mg (3 mois) a abaissé la concentration de testostérone à un niveau équivalent au niveau de castration ou s'y rapprochant. Comme on s'y attendait, la concentration de testostérone a augmenté immédiatement après l'administration d'ELIGARD 7,5 mg (1 mois) et d'ELIGARD 22,5 mg (3 mois). Dans les

2 semaines suivant l'injection sous-cutanée, la concentration de testostérone circulante a diminué et s'est maintenue au-dessous du niveau de castration pendant toute la durée des études. L'injection d'un bolus unique d'ELIGARD 7,5 mg (1 mois) a maintenu la suppression de la testostérone pendant 5 à 6 semaines chez les chiens et pendant 4 semaines au moins chez les rats. Par la suite, la concentration de testostérone est graduellement remontée et est revenue au niveau antérieur dans les 7 à 8 semaines suivant l'injection chez les 2 espèces. L'injection d'un bolus unique d'ELIGARD 22,5 mg (3 mois) a maintenu la suppression de testostérone pendant 91 à 133 jours chez les rats et pendant 84 à 91 jours chez les chiens.

Lors d'une étude menée chez le rat, l'injection sous-cutanée d'une dose unique (12 mg/kg) d'ELIGARD 30 mg (4 mois) avait abaissé la concentration sérique de testostérone au jour 14 et maintenu cette suppression jusqu'au jour 132. Le groupe ayant reçu la dose la moins élevée (9 mg/kg) a obtenu une baisse comparable de la concentration de testostérone, laquelle s'est prolongée jusqu'au jour 105. On a noté des résultats semblables au cours d'une étude de 156 jours réalisée chez le chien et durant laquelle l'injection sous-cutanée d'une dose unique d'ELIGARD 30 mg (4 mois) a procuré une diminution de la concentration sérique de testostérone du jour 21 au jour 135 suivant l'injection. Ces études ont permis d'établir que l'administration d'une dose de 30 mg d'acétate de leuprolide dans un système de libération ATRIGEL[®] pouvait prolonger l'activité du médicament pendant 4 mois sans toxicité manifeste ni irritation au point d'injection chez le modèle animal.

Les études effectuées chez le rat et le chien ont montré que le traitement par ELIGARD 45 mg permettait d'obtenir une suppression de la testostérone sérique au niveau de castration pendant une période pouvant atteindre 196 jours suivant l'injection d'une dose unique du médicament, entraînant peu ou pas d'irritation des tissus.

MICROBIOLOGIE

ELIGARD n'a fait l'objet d'aucune étude de microbiologie.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë :

Des études publiées concernant une formulation d'acétate de leuprolide à libération lente ont montré que le produit avait une toxicité aiguë faible chez la souris et le rat, avec des DL₅₀ supérieures à 5000 mg/kg (plus de 400 mg d'acétate de leuprolide/kg) par les voies d'administration orale, sous-cutanée et intrapéritonéale, et supérieures à 2000 mg/kg (plus de 160 mg d'acétate de leuprolide/kg) par la voie intramusculaire. Les seuls signes cliniques observés étaient liés à des effets locaux au point d'injection.

Toxicité à long terme :

Lors d'une étude de doses répétées de 4 mois, des rats ont reçu l'une des formulations avec système de libération ATRIGEL[®] de 1, 3 ou 10 mg/kg d'acétate de leuprolide ou le véhicule du système de libération ATRIGEL[®] comme témoin (100 µL), administrés par voie sous-cutanée 2 fois par mois pendant 4 mois. Lupron Dépôt[®] 7,5 mg (10 mg d'acétate de leuprolide/kg) était injecté par voie intramusculaire (i.m.) comme comparateur. Vingt-cinq animaux (5 par groupe) ont été sacrifiés à intervalle de 61 jours et les 50 animaux ont été autopsiés; les animaux traités par le véhicule témoin, par la forte dose d'ELIGARD (10 mg/kg) et par Lupron Dépôt[®] 7,5 mg ont fait l'objet d'une évaluation histopathologique complète.

On a noté une diminution des rapports poids de l'organe / poids corporel pour la prostate, les vésicules séminales et les testicules à tous les intervalles de mesure chez les rats testés, en conformité avec l'activité pharmacologique connue du médicament. Des lésions localisées (ecchymoses, excoriations, croûtes) sont apparues aux points d'injection chez quelques animaux dans tous les groupes d'animaux ayant reçu une formulation de leuprolide avec système de libération et dans le groupe témoin d'animaux ayant reçu le véhicule du système de libération. Dans tous les groupes touchés, les ecchymoses étaient plus fréquentes après la première et la quatrième injection et moins fréquentes après la deuxième et la troisième injection. On n'a noté aucune lésion localisée semblable après la cinquième injection. Cette réaction, qui semble idiosyncrasique, pourrait être liée à des facteurs opératoires, telle la technique d'injection.

Les valeurs d'hématologie et de chimie clinique n'étaient pas affectées par le traitement par ELIGARD et aucun changement comportemental remarquable dans les groupes de traitement n'a été signalé.

Études particulières :

Pour évaluer le potentiel d'irritation d'ELIGARD 7,5 mg (1 mois), on a injecté 0,25 mL d'ELIGARD (bolus) par voie sous-cutanée à des chiens beagle mâles adultes 1 fois tous les 30 jours, en 3 injections consécutives. On n'a observé aucun signe de toxicité ni de changement de poids corporel pendant l'étude. Les examens macroscopiques et histologiques n'ont révélé que des réactions tissulaires locales, légères à modérées, caractéristiques de la réponse à un corps étranger.

Le potentiel d'irritation d'ELIGARD a été aussi évalué chez des lapins ayant reçu une injection sous-cutanée de 0,25 mL d'ELIGARD (bolus ou 2,3 mg d'acétate de leuprolide/kg pour un lapin de 3,3 kg). Des lapins jumelés ont été sacrifiés 7, 21, 28 et 56 jours après le traitement et les points d'injection ont été soumis à un examen histologique. L'évaluation histologique a confirmé une réaction à un corps étranger, classé comme irritant léger à modéré, en comparaison avec un implant témoin négatif USP en plastique.

Pour approfondir l'effet d'ELIGARD au point d'injection, on a administré à des rats une dose unique d'ELIGARD (injection d'un bolus sous-cutané de 10 mg d'acétate de leuprolide/kg). On a observé une réaction au point d'injection chez 2 seulement des 40 animaux. L'évaluation histologique des points d'injection a montré une réaction à un corps étranger, effet conforme à l'administration sous-cutanée d'un produit à libération prolongée.

Lors d'une étude d'implantation chez des lapins, on a comparé le potentiel d'irritation locale d'ELIGARD 22,5 mg (3 mois) par voie sous-cutanée à celui d'un implant témoin négatif USP (bande de plastique). On n'a décelé aucune toxicité manifeste ni de signes macroscopiques d'irritation, autres qu'une légère formation de capsules ($\leq 0,5$ mm) en 3 des 6 points au jour 60. ELIGARD 22,5 mg (3 mois) a été classé comme un irritant léger 7, 30, 90, 120 et 150 jours après l'injection et comme non irritant 60 jours après l'injection, par comparaison avec le témoin négatif USP.

Deux injections sous-cutanées uniques d'ELIGARD 22,5 mg (3 mois) à 90 jours d'intervalle à des chiens n'ont révélé aucun signe de toxicité manifeste ni d'effet sur le poids corporel. L'irritation locale était absente ou faible, avec une légère réaction à un corps étranger qui s'est estompée avec le temps.

Pour examiner l'effet de la formulation ELIGARD 30 mg (4 mois) au point d'injection, on a étudié sa toxicité locale chez le rat, le chien et le porc. On a administré par voie sous-cutanée des doses uniques de la formulation à des rats (12 mg/kg dans 0,06 mL) et à des chiens (30 mg dans 0,5 mL). Chez les chiens, on n'a noté ni signe de toxicité, ni anomalie de poids corporel, ni observation remarquable au point d'injection durant une période d'observation de 28 jours après l'injection. Chez les rats, on n'a remarqué aucun signe de toxicité, ni de réaction au point d'injection lors de l'évaluation macroscopique des tissus à l'autopsie les jours 105 et 132. Dans le cadre d'une étude de toxicité dermique, 2 porcs ont reçu simultanément 8 injections sous-cutanées de 4 formulations, dont 2 injections de la formulation ELIGARD 30 mg (4 mois) (2 x 0,5 mL). On n'a noté aucun signe de toxicité ni autre aux points des tests durant la période d'observation de 3 jours. La seule observation liée au traitement était un érythème minime à 6 des 8 points d'injection chez 1 des animaux.

Des études dont la durée pouvait varier de 24 heures à 211 jours réalisées chez le chien et le rat ont montré que l'administration sous-cutanée de la formulation ELIGARD 45 mg (6 mois) n'était associée à aucune toxicité manifeste et causait un érythème et un œdème minimes au point d'injection. On n'a observé aucun signe de toxicité ni de changement de poids corporel chez le rat 24 heures après l'injection sous-cutanée d'une dose unique (plage : de 6 mg à 45 mg d'acétate de leuprolide) d'ELIGARD 45 mg ou d'une formulation comparable. On a cependant observé des signes d'irritation au point d'injection, notamment de la rougeur et des ecchymoses, lors des études où un important volume de médicament était injecté aux animaux (soit de 0,25 à 0,5 mL). À l'examen macroscopique, la gravité des réactions au point d'injection semblait s'accroître avec l'augmentation du volume de médicament injecté. Des changements macroscopiques, y compris une vasodilatation minime à légère, un érythème minime à modéré et un œdème minime à léger ont été constatés suivant l'injection de volumes de 0,375 à 0,5 mL.

Pendant l'étude, l'injection sous-cutanée d'une dose unique (60 mg dans 0,5 mL) d'ELIGARD 45 mg ou d'une formulation comparable chez les chiens n'a entraîné ni signe de toxicité, ni anomalie de poids corporel, ni observation remarquable au point d'injection. Lors d'une autre étude au cours de laquelle des chiens ont reçu une dose unique (45 mg dans 0,375 mL) d'ELIGARD 45 mg ou d'une formulation comparable par voie sous-cutanée, on n'a observé aucune anomalie de poids corporel. Des signes de toxicité non liés au produit étudié ont

toutefois été constatés chez 2 des chiens (des crises convulsives et une otite externe). Un léger œdème au point d'injection a été observé chez 3 chiens le jour 1 et chez 1 chien le jour 14.

Carcinogénèse :

Aucune étude n'a été effectuée pour déterminer le potentiel cancérigène d'ELIGARD. Toutefois, des patients ont été traités par le leuprolide pendant 3 ans au maximum, avec des doses allant jusqu'à 10 mg/jour, et pendant 2 ans avec des doses allant jusqu'à 20 mg/jour. On n'a observé de signe clinique d'anomalie hypophysaire chez aucun de ces patients.

Reproduction et tératologie :

Les études sur la reproduction et la tératologie dans le cadre de l'administration d'une formulation à libération soutenue indiquent que tous les effets observés sont liés aux conséquences de l'administration répétée de cet agent pharmacologique. Des études sur la fertilité, dans lesquelles des rats mâles ont reçu à 3 reprises une dose du médicament à intervalle de 4 semaines avant de s'accoupler, ont démontré que le médicament produisait une atrophie réversible des testicules ou des organes sexuels accessoires à des doses de 0,024 mg/kg (comme leuprolide) et une baisse des concentrations de LH, de FSH et de testostérone. On a aussi observé une réduction réversible des sites d'implantation et de copulation à la dose élevée de 2,4 mg/kg. On n'a noté aucun effet sur les fœtus.

L'administration d'une dose unique de 2,4 mg d'acétate de leuprolide/kg à des rates, 4 semaines avant l'accouplement, a provoqué une interruption du cycle œstral et une diminution de la taille vaginale. On a également noté une réduction du poids des ovaires et de l'utérus. À des doses de 0,24 mg/kg et plus, le corps lutéal et le nombre de sites d'implantation étaient réduits après l'accouplement. Le nombre de fœtus vivants était moindre chez les rates ayant reçu des doses de 2,4 mg/kg et plus.

Le développement des fœtus ne présentait aucune anomalie. La formulation de leuprolide à libération soutenue ne s'accompagnait d'aucune activité tératogène chez le rat ni le lapin. Lors de l'étude périnatale, l'administration de la formulation de leuprolide à libération soutenue avant la parturition à des doses atteignant 8 mg/kg a eu un effet sur le poids des organes sexuels, mais n'a eu d'effet indésirable ni sur les fœtus ni sur le poids de leurs organes sexuels.

Mutagenèse :

Une formulation de leuprolide à libération soutenue n'a exercé aucune activité mutagène chez des souris, ni lors d'un dosage cytogénétique *in vitro* utilisant des cellules pulmonaires de hamster chinois, ni lors d'un test du micronoyau *in vivo*.

Lors d'une étude effectuée pour déterminer la capacité d'ELIGARD (7,5 mg d'acétate de leuprolide dans un système de libération ATRIGEL[®]) à provoquer des mutations dans 5 souches de *Salmonella typhimurium* (test d'Ames), le médicament s'est montré non mutagène.

RÉFÉRENCES

1. Akaza H, Aso Y, Koiso K, et al. Leuprorelin acetate depot: results of a multicentre Japanese trial. *J Int Med Res* 1990; 18(1):90-102.
2. Akaza H, Usami M, Koiso K, et al. Long-term clinical study on luteinising hormone-releasing hormone agonist depot formulation in the treatment of stage D prostatic cancer. *Jpn J Clin Oncol* 1992; 22:177-184.
3. Chrisp P and Sorkin EM. Leuprorelin: a review of its pharmacology and therapeutic use in prostatic disorders. *Drugs & Aging* 1991; 1(6):487-509.
4. Chu F, Jayson M, Dineen M, Perez R, Harkaway R, Tyler R. A clinical study of 22.5 mg LA-2550: A new subcutaneous depot delivery system for leuprolide acetate for the treatment of prostate cancer. *Journal of Urology* 2002; 168: 1199-1203.
5. Fornara P and Jocham D. Clinical study results of the new formulation leuprorelin acetate three-month depot for the treatment of advanced prostate carcinoma. *Urologia Internationalis* 1996; 56(1):18-22.
6. Levine GN, D'Amico AV, Berger P, Clark PE, Eckel RH, Keating NL, et al. Androgen-deprivation therapy in prostate cancer and cardiovascular risk: a science advisory from the American Heart Association, American Cancer Society, and American Urology Association; endorsed by the American Society for Radiation Oncology. *Circulation* 2010; 121 (6): 833-40.
7. Mazzei T, Mini E, Rizzo M, and Periti P. Human pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles of leuprorelin acetate depot in prostatic cancer patients. *J Int Med Res* 1990; 18(1):42-56.
8. Perez-Marreno R, Chu, F, Gleason D, Loizides E, Wachs B, Tyler R. A six-month, open-label study assessing a new formulation of leuprolide 7.5 mg for suppression of testosterone in patients with prostate cancer. *Clinical Therapeutics* 2002; 24(11): 1902-1914.
9. Plosker GL and Brogden RN. Leuprorelin: a review of its pharmacology and therapeutic use in prostatic cancer, endometriosis and other sex hormone-related disorders. *Drugs* 1994; 48(6):930-967.
10. Sartor O, Dineen M, Perez-Marreno R, Chu F, Carron G, Tyler R. An eight-month clinical study of LA-2575 30.0 mg: A new 4-month, subcutaneous delivery system for leuprolide acetate in the treatment of prostate cancer. *Adult Urology* 2003; 62(2):319-323.
11. Sharifi R, Soloway M, and Leuprolide Study Group. Clinical study of leuprolide depot formulation in the treatment of advanced prostate cancer. *J Urology* 1990; 143:68-71.
12. Sharifi R, Ratanawong C, Jung A, et al. Therapeutic effects of leuprorelin microspheres in prostate cancer. *Advanced Drug Delivery Reviews* 1997; 28:121-138.

13. Swanson LJ, Seeley JH, and Garnick MB. Gonadotropin-releasing hormone analogs and prostatic cancer. *CRC Critical Review in Oncology/Hematology* 1988; 8(1):1-26.
14. Wojciechowski NJ, Carter CA, Skoutakis VA, et al. Leuprolide: a gonadotropin-releasing hormone analog for the palliative treatment of prostatic cancer. *Drug Intelligence and Clin Pharm* 1986; 20:746-751.
15. Yamanaka H, Makino T, Yajima H, et al. Efficacy of (D-Leu6)-des Gly-NH210-LH-RH ethylamide against prostatic cancer. *Prostate* 1985;6:27-34

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

P^rELIGARD[®]

**Acétate de leuprolide pour injection
Acétate de leuprolide pour suspension injectable**

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

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Raisons d'utiliser ce médicament :

- ELIGARD est prescrit pour le traitement palliatif du cancer avancé de la prostate (stade D2).

ELIGARD doit être administré par un professionnel de la santé.

Effets de ce médicament :

ELIGARD fait partie d'une classe de médicaments appelés analogues de l'hormone de libération de la lutéinostimuline, également connus sous le nom d'analogues de la LH-RH.

Le leuprolide, l'ingrédient actif d'ELIGARD, agit en réduisant la production de la testostérone, l'hormone naturelle produite par les testicules chez l'homme. Les cellules du cancer de la prostate semblent avoir besoin de testostérone pour se développer. Habituellement, lorsque les réserves de testostérone de l'organisme sont faibles, les cellules cancéreuses rétrécissent ou cessent de grossir, ce qui peut réduire les symptômes liés à la maladie.

Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

- Vous êtes allergique à l'un des composants d'ELIGARD (voir ci-dessous les sections sur les ingrédients actif et non médicinaux) ou si vous avez déjà eu une réaction allergique, y compris une réaction allergique grave (choc anaphylactique), à ELIGARD ou à un autre médicament comme ELIGARD.
- Vous êtes enceinte ou pourriez le devenir. ELIGARD peut provoquer une fausse couche ou être dangereux pour l'enfant à naître. L'emploi d'ELIGARD est déconseillé chez la femme qui allaite.

Ingrédient actif :

Acétate de leuprolide

Ingrédients non médicinaux importants :

N-méthyl-2-pyrrolidone

Poly (DL-lactide-co-glycolide)

Formes posologiques :

ELIGARD est offert dans un emballage de 2 seringues. Une première seringue renferme l'ingrédient actif sous forme de poudre. L'autre seringue sert à diluer la poudre avant son utilisation. On doit mélanger le contenu des 2 seringues juste avant l'administration du médicament.

ELIGARD 7,5 mg (1 mois) : pour injection 1 fois par mois (30 jours)

ELIGARD 22,5 mg (3 mois) : pour injection 1 fois tous les 3 mois

ELIGARD 30 mg (4 mois) : pour injection 1 fois tous les 4 mois

ELIGARD 45 mg (6 mois) : pour injection 1 fois tous les 6 mois

ELIGARD continue d'agir pendant toute la durée de l'intervalle entre les injections.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

ELIGARD doit être prescrit par un médecin qui a de l'expérience avec ce type de médicament.

ELIGARD peut causer :

- une aggravation des symptômes de cancer de la prostate au début du traitement;
- une apoplexie hypophysaire, c'est-à-dire un saignement ou une diminution du débit sanguin causant une nécrose (mort de tissus) de l'hypophyse;
- de l'ostéoporose (amaigrissement des os).

Les traitements hormonaux du cancer de la prostate qui réduisent le taux de testostérone peuvent causer des effets secondaires comme la perte du désir sexuel et l'impuissance. On a toutefois constaté que ces symptômes disparaissaient à l'arrêt du traitement. Par contre, on ne sait pas si les symptômes cliniques de l'hypogonadisme induit (incapacité des testicules de produire de la testostérone ou du sperme) disparaissent chez tous les patients.

ELIGARD n'est pas indiqué chez les femmes et les enfants de moins de 12 ans, car on n'a pas établi s'il était sûr et efficace chez ces patients.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien

AVANT d'utiliser ELIGARD si :

- Vous êtes allergique à l'acétate de leuprolide.
- Vous prenez d'autres médicaments, y compris des médicaments vendus sans ordonnance.
- Vous souffrez ou avez déjà souffert d'une obstruction des voies urinaires.
- Votre cancer s'est propagé aux os de votre colonne vertébrale (vertèbres) ou vous souffrez ou avez déjà souffert d'une compression de la moelle épinière.
- Vous faites de l'anémie (faible nombre de globules rouges).
- Vous avez des antécédents familiaux d'ostéoporose grave, votre densité minérale osseuse est faible ou vous prenez des médicaments qui peuvent causer un amincissement des os (comme des corticostéroïdes ou des anticonvulsivants [médicament contre l'épilepsie]) ou encore vous consommez de l'alcool ou vous fumez. ELIGARD peut augmenter le risque d'ostéoporose (amincissement des os) et de fractures osseuses.
- Vous êtes atteint d'une maladie cardiaque ou d'une anomalie cardiaque congénitale appelée *syndrome du QT long*.
- Vous êtes atteint de diabète (taux élevé de sucre dans le sang). ELIGARD peut modifier le taux de sucre dans le sang, et vous pourriez devoir le mesurer plus souvent durant le traitement par ELIGARD.

INTERACTIONS AVEC LE MÉDICAMENT

Consultez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez d'autres médicaments ou avant de prendre un autre médicament en même temps qu'ELIGARD.

Les médicaments qui pourraient interagir avec ELIGARD comprennent les agents suivants, sans s'y limiter :

- Antiarythmiques (utilisés pour traiter les anomalies du rythme cardiaque) tels que : quinidine, disopyramide, amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide, dronédarone, flécaïnide, propafénone
- Antipsychotiques (utilisés pour traiter les troubles mentaux) tels que : chlorpromazine
- Antidépresseurs (utilisés pour traiter la dépression) tels que : amitriptyline, nortriptyline

- Opiacés, tels que : méthadone
- Antibiotiques, tels que : érythromycine, clarithromycine, azithromycine, moxifloxacine
- Antifongiques
- Antipaludéens, tels que : quinine
- Médicaments de la classe des agonistes des récepteurs β_2 -adrénergiques tels que : salbutamol
- Médicaments de la classe des antagonistes des récepteurs 5-HT₃ tels que : ondansétron

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

ELIGARD est un médicament injectable offert en différentes teneurs vous permettant, à vous et à votre médecin, de choisir entre 4 intervalles d'administration : 1 fois tous les 6 mois (45 mg), 1 fois tous les 4 mois (30 mg), 1 fois tous les 3 mois (22,5 mg) ou 1 fois tous les mois (7,5 mg).

Si votre situation venait à changer, vous et votre médecin pourriez devoir réévaluer votre schéma de traitement. Votre médecin vous aidera alors à choisir la formulation ELIGARD qui convient le mieux à vos besoins.

Surdose :

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous n'éprouvez aucun symptôme.

Dose oubliée :

Il est très important que vous respectiez tous vos rendez-vous avec votre médecin. Le fait de retarder un rendez-vous de quelques jours ne devrait pas nuire aux avantages que procure le médicament, mais le respect d'un horaire régulier dans l'administration des injections d'ELIGARD joue un rôle important dans la réussite de votre traitement. Une suppression continue de la production de testostérone est essentielle pour traiter les symptômes du cancer de la prostate hormonodépendant.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

- Il se peut que vous ayez parfois une réaction cutanée locale : sensation de brûlure ou de piqûre, douleur, rougeur, démangeaisons et/ou gonflement au point d'injection. Ces réactions sont habituellement légères et disparaissent au bout de quelques jours. Si de telles réactions persistent ou deviennent désagréables, consultez votre médecin.
- Il se peut que vous ayez des bouffées de chaleur durant le traitement. Si ces bouffées persistent et deviennent désagréables, consultez votre médecin.
- Communiquez immédiatement avec votre médecin si vous éprouvez l'un des symptômes suivants : fortes douleurs osseuses, bouffées de chaleur intenses, transpiration abondante, fortes douleurs dans la poitrine ou l'abdomen, gonflement anormal des membres, engourdissement/faiblesse ou paralysie des membres inférieurs, nausées ou vomissements persistants, sensation de tête légère ou étourdissements, tristesse persistante, fréquence cardiaque élevée, nervosité ou difficulté persistante à uriner.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE				
Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Fréquent	Démangeaisons, rougeur, sensation de brûlure ou gonflement au point d'injection	✓		
	Bouffées de chaleur	✓		
	Sensation de tête légère ou étourdissements		✓	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Peu fréquent	Fortes douleurs osseuses		✓	
	Transpiration abondante		✓	
	Douleurs dans la poitrine ou l'abdomen		✓	
	Gonflement anormal		✓	
	Engourdissement des membres		✓	
	Nausées ou vomissements persistants		✓	
	Fréquence cardiaque élevée		✓	
	Nervosité		✓	
	Tristesse persistante		✓	
	Difficulté persistante à uriner		✓	
Fréquence inconnue	Maux de tête d'apparition subite, vomissements, troubles de la vision, altération de la conscience		✓	
	Réactions allergiques avec symptômes tels que : essoufflement, rougeurs, démangeaisons, faible tension artérielle, évanouissement			✓
	Convulsions		✓	

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

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

ELIGARD doit être conservé au réfrigérateur, entre 2 et 8 °C (36 et 46 °F).

ELIGARD peut être entreposé à température ambiante (15 à 30 °C) dans son emballage d'origine pendant 8 semaines avant l'administration.

Une fois mélangé, ELIGARD doit être jeté s'il n'est pas utilisé dans les 30 minutes suivantes.

**SIGNALEMENT DES EFFETS
SECONDAIRES SOUPÇONNÉS**

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé par:

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ;
ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES

Vous pouvez obtenir ce document et la monographie complète du produit, préparée pour les professionnels de la santé, à l'adresse : www.sanofi.ca ou en communiquant avec le promoteur, au 1-800-265-7927.

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

Dernière révision : 28 décembre 2017