

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

Pr^rELIGARD®

Acétate de leuprolide pour suspension injectable à libération prolongée
Poudre, 7,5 mg [1 mois], 22,5 mg [3 mois], 30 mg [4 mois] et 45 mg [6 mois],
pour injection sous-cutanée

Analogue de l'hormone de libération de la lutéinostimuline

Titulaire d'un DIN :

Tolmar International Ltd
Dublin 2, Ireland D02 T380

Date d'approbation initiale :
6 novembre 2003

Date de révision :
26 janvier 2024

Importé par :

Innomar Strategies Inc.
Oakville (Ontario) L6L 0C4
Canada

Numéro de contrôle de la présentation : 275867

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

1 Indications	2023-09
4 Posologie et administration	2024-01
7 Mises en garde et précautions	2023-09

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	5
1 INDICATIONS	5
1.1 Enfants	5
1.2 Personnes âgées	5
2 CONTRE-INDICATIONS	5
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	6
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	6
4.1 Considérations posologiques	6
4.2 Dose recommandée et ajustement posologique	6
4.3 Reconstitution.....	7
4.4 Administration	9
4.5 Dose oubliée	10
5 SURDOSAGE	10
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	10
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	11
Toutes les indications.....	11
Cancer de la prostate	13
Puberté précoce d'origine centrale.....	16
7.1 Populations particulières	16
7.1.1 Femmes enceintes.....	16
7.1.2 Allaitement	17
7.1.3 Enfants.....	17

7.1.4	Personnes âgées	17
8	EFFETS INDÉSIRABLES.....	17
8.1	Aperçu des effets indésirables	17
8.1.1	Cancer de la prostate.....	17
8.1.2	Puberté précoce d'origine centrale	18
8.2	Effets indésirables observés dans les essais cliniques	18
8.2.1	Effets indésirables observés dans les essais cliniques – enfants.....	19
8.3	Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques	20
8.3.1	Effets indésirables moins fréquents identifiés lors des essais cliniques – enfants	21
8.4	Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives.....	21
8.5	Effets indésirables observés après la mise en marché	22
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	23
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses	23
9.3	Interactions médicament-comportement.....	23
9.4	Interactions médicament-médicament.....	23
9.5	Interactions médicament-aliment.....	23
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	23
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire.....	23
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	24
10.1	Mode d'action	24
10.2	Pharmacodynamie.....	24
10.2.1	Cancer de la prostate.....	24
10.2.2	Puberté précoce d'origine centrale	25
10.3	Pharmacocinétique.....	26
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	27
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	27
PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE		28
13	INFORMATION PHARMACEUTIQUE.....	28
14	ESSAIS CLINIQUES	28
14.1	Essais cliniques par indication	28

14.1.1	Cancer de la prostate.....	28
14.1.2	Puberté précoce d'origine centrale	31
15	MICROBIOLOGIE	32
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	32
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT ATTEINT D'UN CANCER DE LA PROSTATE.....	35
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT PRÉSENTANT UNE PUBERTÉ PRÉCOCE D'ORIGINE CENTRALE.....	43
	MODE D'EMPLOI	50

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Cancer de la prostate

ELIGARD 7,5 mg (1 mois), 22,5 mg (3 mois), 30 mg (4 mois) et 45 mg (6 mois) sont indiqués pour le traitement du cancer avancé de la prostate.

Puberté précoce d'origine centrale

ELIGARD 45 mg (6 mois) est indiqué pour le traitement de la puberté précoce d'origine centrale chez les enfants âgés de 2 ans ou plus.

1.1 Enfants

Enfants (≥ 2 ans) : D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité d'ELIGARD 45 mg ont été établies chez l'enfant pour le traitement de la puberté précoce d'origine centrale. Par conséquent, Santé Canada a autorisé une indication pour les patients de 2 ans et plus (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)). L'innocuité et l'efficacité d'ELIGARD n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 2 ans.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 70 ans) : La plupart (> 70 %) des patients ayant participé aux essais cliniques sur le traitement du cancer avancé de la prostate par ELIGARD étaient âgés de 70 ans ou plus (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

L'emploi d'ELIGARD est contre-indiqué chez :

- les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à un ingrédient de la formulation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. On a signalé des cas de réaction anaphylactique, y compris de choc anaphylactique, avec l'hormone de libération de la lutéinostimuline (LH-RH) de synthèse ou les analogues de la LH-RH dans le cadre de la surveillance après la commercialisation du produit. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).
- 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 (voir [7.1 Populations particulières](#) et [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités](#)).
- Apoplexie hypophysaire (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien/métabolisme](#)).
- Ostéoporose (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien/métabolisme](#)).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

ELIGARD doit être prescrit par un médecin expérimenté dans l'emploi des traitements hormonaux. ELIGARD doit être administré par un professionnel de la santé.

Cancer de la prostate

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.

Puberté précoce d'origine centrale

ELIGARD 45 mg, administré par voie sous-cutanée 1 fois tous les 6 mois, est conçu pour assurer une libération continue de leuprolide. Il faut arrêter le traitement par ELIGARD lorsque l'enfant a atteint l'âge approprié de la puberté. ELIGARD ne nécessite pas d'ajustement de la dose en fonction du poids du patient.

Il faut surveiller la réponse à ELIGARD au moyen d'un test de stimulation par un agoniste de l'hormone de libération des gonadotrophines (GnRH), des taux sériques initiaux d'hormone lutéinisante (LH) ou de la concentration sérique des stéroïdes sexuels 1 à 2 mois après l'instauration du traitement et au besoin pour confirmer la suppression adéquate des gonadotrophines hypophysaires et des stéroïdes sexuels, ainsi que la progression des caractères sexuels secondaires. Il faut aussi mesurer la taille (pour calculer la vitesse de croissance) tous les 3 à 6 mois et surveiller périodiquement l'âge osseux. Si la réponse au traitement n'est pas adéquate, il faut envisager de changer le traitement.

4.2 Dose recommandée et ajustement posologique

La dose recommandée pour chaque concentration d'ELIGARD est indiquée dans le Tableau 1. Chaque dose est administrée par injection sous-cutanée unique après reconstitution avec une formulation polymère spéciale (voir [4.4 Administration](#)).

Tableau 1. Dose recommandée d'ELIGARD

Concentration	Schéma posologique	Poids total de la dose injectée	Quantité d'acétate de leuprolide	Volume total d'injection
Cancer de la prostate				
7,5 mg	1 fois par mois (toutes les 4 semaines)	250 mg	7,5 mg	0,25 mL
22,5 mg	Tous les 3 mois (toutes les 12 semaines)	375 mg	22,5 mg	0,375 mL
30 mg	Tous les 4 mois (toutes les 16 semaines)	500 mg	30 mg	0,50 mL
Cancer de la prostate et puberté précoce d'origine centrale				
45 mg	Tous les 6 mois (toutes les 24 semaines)	375 mg	45 mg	0,375 mL

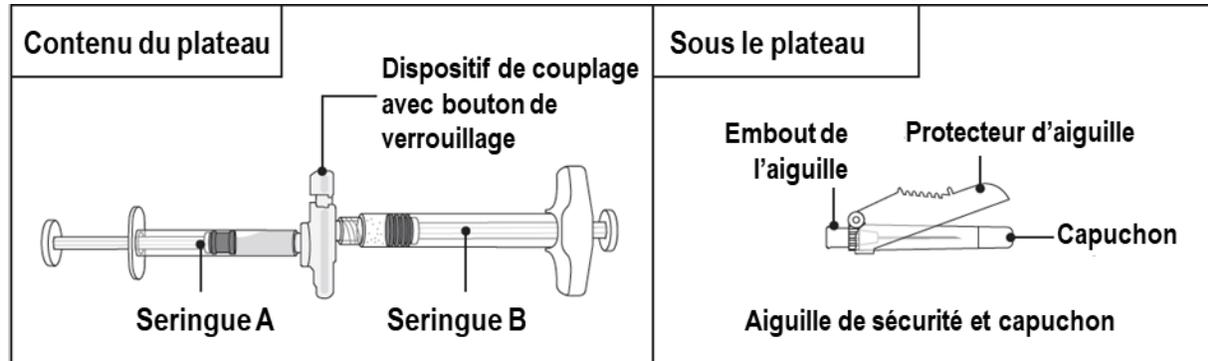
4.3 Reconstitution

ELIGARD est emballé dans une boîte renfermant :

- Un plateau contenant un assemblage de seringues préconnectées et un sachet dessiccant;
- Une notice d'accompagnement;
- Une aiguille de sécurité et un capuchon stériles, fournis sous le plateau.

Plateau

Figure 1. Contenu du plateau d'Eligard



Suivre les instructions comme indiqué pour vous assurer d'une préparation adéquate d'ELIGARD avant de l'administrer. Pour obtenir des instructions détaillées, voir le **MODE D'EMPLOI**. 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.

IMPORTANT :

- Utiliser une technique aseptique tout au long de la procédure.
- Comme c'est le cas avec d'autres agents semblables, on recommande de porter des gants durant la procédure de mélange et l'administration.
- Laisser le produit atteindre la température ambiante en le retirant du réfrigérateur au moins 30 minutes avant de le mélanger. Notez qu'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 (voir [11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT](#)).

- Une fois le mélange fait, le produit doit être administré dans les 30 minutes ou être jeté, car la viscosité de la solution (ou de la suspension) augmente au fil du temps.
- Utiliser **UNIQUEMENT** le système de libération ATRIGEL^{®1} pour reconstituer le produit, afin d'assurer une libération continue du produit.

1. Sur une surface propre, ouvrir le plateau en tirant le coin de la feuille d'aluminium et retirer le contenu. Jeter le sachet dessiccateur. Retirer l'assemblage de seringues préconnectées du plateau. Ouvrir l'emballage de l'aiguille de sécurité stérile en détachant la languette de papier. **Remarque :** La seringue A et la seringue B ne devraient pas être déjà alignées.

Le produit ne doit être administré qu'avec l'aiguille de sécurité stérile avec laquelle il est emballé.

2. Saisir le bouton de verrouillage du dispositif de couplage avec le doigt et le pouce, et appuyer jusqu'à ce qu'un déclic se fasse entendre. Les 2 seringues seront alignées.

Ne pas plier l'assemblage de seringues préconnectées.

3. En tenant les seringues en position horizontale, transférer d'abord le contenu liquide de la seringue A dans la seringue B contenant la poudre d'acétate de leuprolide. **Bien mélanger le produit en effectuant 60 cycles en poussant le contenu en alternance dans les 2 seringues afin d'obtenir une suspension homogène visqueuse.**

- **Un cycle complet correspond à une pression sur le piston de la seringue A et une pression sur le piston de la seringue B.**
- Une fois bien mélangée, la suspension visqueuse est de couleur havane clair à havane (ELIGARD 7,5 mg) ou est incolore à jaune pâle (ELIGARD 22,5 mg, 30 mg et 45 mg).

Remarque : On doit mélanger le produit de la manière prescrite. On **NE PEUT PAS** obtenir un bon mélange simplement en agitant les seringues. Ne pas plier.

4. Après le mélange, placer les seringues en position verticale, la seringue B (seringue large) en bas. Les seringues doivent demeurer solidement attachées l'une à l'autre. Transférer toute la solution ou la suspension dans la seringue B en appuyant sur le piston de la seringue A et en tirant légèrement sur le piston de la seringue B.
5. Tout en veillant à ce que le piston de la seringue A soit complètement enfoncé, tenir le dispositif de couplage et dévisser la seringue B pour détacher la seringue B du dispositif de couplage. La seringue A reste fixée au dispositif de couplage.

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

Remarque : Il reste des petites bulles d'air dans la solution ou la suspension, mais c'est acceptable.

Ne pas éliminer les bulles d'air de la seringue B pour éviter toute perte de produit.

6. Continuer à tenir la seringue B en position verticale, l'extrémité ouverte en haut. Retenir le piston blanc de la seringue B pour éviter la perte de produit, puis fixer l'aiguille de sécurité avec le capuchon. Visser délicatement dans le sens des aiguilles d'une montre d'environ trois quarts de tour, jusqu'à ce que l'aiguille de sécurité et le capuchon soient bien fixés.

Ne pas trop serrer, car cela pourrait endommager l'embout de l'aiguille et ainsi provoquer une fuite de liquide durant l'injection. Le protecteur d'aiguille pourrait également être endommagé si l'aiguille de sécurité et le capuchon sont vissés avec trop de force.

7. Retirer le protecteur d'aiguille en le déplaçant vers la seringue.

Retirer le capuchon juste avant l'administration.

Remarque : NE PAS utiliser le produit si l'embout de l'aiguille semble endommagé ni en cas de fuite. Il NE FAUT PAS remplacer l'aiguille de sécurité et le capuchon endommagés ni injecter le médicament. Si l'embout de l'aiguille est endommagé, utiliser une nouvelle boîte d'ELIGARD.

4.4 Administration

Comme pour tout produit parentéral, il convient d'inspecter soigneusement les seringues et les solutions (ou suspensions) reconstituées avant l'administration. Ne pas utiliser en présence de particules, de précipité, de décoloration ou de fuite. On ne doit pas utiliser une solution (ou une suspension) présentant un de ces défauts.

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).

Procédure d'administration (pour obtenir des instructions détaillées, voir le [MODE D'EMPLOI](#)) :

1. Choisir un point d'injection sur l'abdomen, le haut d'une fesse ou un autre endroit comportant une quantité suffisante de tissu sous-cutané qui est exempt de pigmentation excessive, de nodule, de lésion ou de poils.
2. Nettoyer la zone d'injection avec un tampon imbibé d'alcool (non inclus).
3. Entre le pouce et l'index de la main, saisir un pli de peau autour du point choisi pour l'injection.
4. Avec la main dominante, insérer rapidement l'aiguille dans le pli à un angle de 90°. La profondeur d'insertion dépend de la quantité de tissu sous-cutané du pli et de son épaisseur, en plus de la longueur de l'aiguille. Une fois l'aiguille insérée, relâcher le pli de peau.

- Injecter le médicament par une pression lente et constante sur le piston, jusqu'à ce que la seringue soit vide.

S'assurer que tout le médicament a été injecté avant de retirer l'aiguille.

- Retirer rapidement l'aiguille selon le même angle de 90° qu'à l'insertion.
- Immédiatement après le retrait de l'aiguille, couvrir complètement l'aiguille en poussant le protecteur d'aiguille avec un doigt, un pouce ou une surface plane jusqu'à ce qu'il se verrouille.
- Un « clic » audible et tactile confirme que le protecteur d'aiguille est verrouillé.
- Vérifier que le protecteur d'aiguille est complètement engagé. Jeter tous les composants en les plaçant dans un contenant sécuritaire approprié.

4.5 Dose oubliée

L'observance du calendrier d'administration du médicament est importante afin d'assurer l'efficacité de l'agoniste de l'hormone de libération des gonadotrophines tout au long du schéma posologique. En cas de puberté précoce d'origine centrale, à défaut d'observer le schéma thérapeutique, les concentrations de gonadotrophines et/ou de stéroïdes sexuels pourraient augmenter au-delà des concentrations prépubertaires, entraînant une maîtrise insuffisante du processus pubertaire. 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 du traitement.

5 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 l'acétate de leuprolide par voie sous-cutanée à raison de 1 ou 10 mg par jour pendant 3 ans au maximum ou de 20 mg par jour pendant 2 ans au maximum.

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

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

ELIGARD est une suspension injectable d'acétate de leuprolide offerte sous forme d'assemblage de seringues préconnectées et est emballé avec une aiguille de sécurité et un capuchon stériles (Figure 1), un sachet dessiccateur et un mode d'emploi. L'assemblage de seringues préconnectées est composé d'une seringue A et d'une seringue B connectées au moyen d'un dispositif de couplage. La seringue A contient le système de libération ATRIGEL® [poly (DL-lactide-co-glycolide) et N-méthyl-2-pyrrolidone] qui est une solution visqueuse claire de couleur havane pâle à havane (ELIGARD 7,5 mg) ou incolore à jaune pâle (ELIGARD 22,5 mg, 30 mg et 45 mg). La seringue B contient de l'acétate de leuprolide sous forme de poudre blanche à blanc cassé.

Une fois reconstitué, ELIGARD est administré en une seule dose. Le système de libération ATRIGEL® (sans gélatine) est une formulation polymérique composée de poly (DL-lactide-co-glycolide) biodégradable et d'un solvant biocompatible, la N-méthyl-2-pyrrolidone (voir le Tableau 2).

Tableau 2. Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Injection sous-cutanée	Acétate de leuprolide pour suspension injectable à libération prolongée à 7,5 mg (1 mois)	50:50 poly (DL-lactide-co-glycolide)*, N-méthyl-2-pyrrolidone
	Acétate de leuprolide pour suspension injectable à libération prolongée à 22,5 mg (3 mois)	75:25 poly (DL-lactide-co-glycolide)*, N-méthyl-2-pyrrolidone
	Acétate de leuprolide pour suspension injectable à libération prolongée à 30 mg (4 mois)	75:25 poly (DL-lactide-co-glycolide)*, N-méthyl-2-pyrrolidone
	Acétate de leuprolide pour suspension injectable à libération prolongée à 45 mg (6 mois)	85:15 poly (DL-lactide-co-glycolide)*, N-méthyl-2-pyrrolidone

* Co-polymère à ratio molaire de DL-lactide et de glycolide comportant des groupes terminaux carboxyle.

Contenu de la boîte

ELIGARD, à 7,5 mg, 22,5 mg, 30 mg et 45 mg, est présenté dans un emballage comportant un plateau thermoformé inséré dans un carton. La boîte d'ELIGARD contient :

- Un plateau contenant un assemblage de seringues préconnectées (seringue A préremplie du système de libération ATRIGEL® et seringue B remplie de poudre d'acétate de leuprolide) et un sachet dessiccateur;
- Une notice d'accompagnement;
- Une aiguille de sécurité stérile de 5/8 pouce de calibre 20 et un capuchon (7,5 mg, 22,5 mg et 30 mg) ou une aiguille de sécurité stérile de 5/8 pouce de calibre 18 et un capuchon (45 mg), fournis sous le plateau.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veillez consulter [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#).

Toutes les indications

Généralités

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 [4.4 Administration](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et tests de laboratoire](#)).

Carcinogénèse et mutagenèse

ELIGARD n'a fait l'objet d'aucune étude de carcinogénèse ni de génotoxicité.

Il n'existe aucune preuve d'effets carcinogènes ou mutagènes liés à l'emploi d'ELIGARD chez l'humain.

Une étude de carcinogénèse de 2 ans sur l'acétate de leuprolide chez le rat a révélé une augmentation de l'incidence de l'hyperplasie hypophysaire bénigne, des adénomes hypophysaires bénins, des adénomes langerhansiens (des îlots pancréatiques) et des adénomes à cellules de Leydig (des cellules interstitielles du testicule) (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)). Les patients atteints d'un cancer avancé de la prostate ont été traités par l'acétate de leuprolide pendant 2 ans au maximum avec des doses allant jusqu'à 20 mg/jour, et pendant 3 ans au maximum avec des doses allant jusqu'à 10 mg/jour, sans que l'on puisse démontrer la présence d'anomalies hypophysaires.

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

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. L'administration d'un agoniste de la GnRH peut réduire la densité osseuse chez les enfants présentant une puberté précoce d'origine centrale. Cependant, après l'arrêt du traitement, l'accumulation de masse osseuse subséquente est préservée, et le traitement ne semble pas avoir d'incidence sur le pic de masse osseuse à la fin de l'adolescence.

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, une surveillance 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, les médecins doivent bien vérifier si les bienfaits d'un traitement de suppression des androgènes surpassent les risques de changements de la densité osseuse 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.

Neurologique

Convulsions

Des rapports postcommercialisation font état de convulsions observées chez des patients adultes et des enfants recevant des agonistes de la GnRH, y compris l'acétate de leuprolide. Il s'agissait de patients ayant des antécédents de crises épileptiques, d'épilepsie, de troubles cérébrovasculaires, d'anomalies ou de tumeurs du système nerveux central, et de patients prenant en concomitance des médicaments qui ont été associés à des convulsions, comme le bupropion et les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine. Des convulsions ont également été signalées chez des patients ne présentant pas l'une des affections mentionnées ci-dessus ([8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Hypertension intracrânienne idiopathique (pseudo-tumeur cérébrale)

Des cas d'hypertension intracrânienne idiopathique (pseudo-tumeur cérébrale) ont été signalés chez des patients adultes et des enfants recevant des agonistes de la GnRH, y compris l'acétate de leuprolide. La surveillance des patients est de mise pour déceler les signes et les symptômes d'hypertension intracrânienne idiopathique, notamment céphalées, œdème papillaire, vision trouble, diplopie, perte de vision, douleur derrière l'œil ou douleur au mouvement de l'œil, acouphènes, étourdissements et nausées. La présence de tout signe ou symptôme évoquant une hypertension intracrânienne idiopathique commande l'abandon immédiat du traitement.

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

- **Fertilité**

Compte tenu de la diminution de la sécrétion des gonadostéroïdes (effet pharmacodynamique), on s'attend à ce que la fertilité diminue pendant le traitement par ELIGARD. Des études cliniques et pharmacologiques sur l'acétate de leuprolide et des analogues similaires chez des adultes (> 18 ans) ont montré la réversibilité de la suppression de la fertilité lorsqu'on cesse d'administrer le médicament après une période de traitement continu allant jusqu'à 24 semaines (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

Rien n'indique que le taux de grossesse est affecté après l'arrêt du traitement par ELIGARD. Des études sur l'acétate de leuprolide et d'autres analogues de la GnRH menées chez des animaux (rats et singes prépubères et adultes) ont montré le rétablissement fonctionnel de la fertilité après suppression (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

- **Fonction sexuelle**

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 le dysfonctionnement érectile.

- **Risque tératogène**

L'emploi d'ELIGARD est contre-indiqué chez les femmes enceintes ou qui pourraient le devenir (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). Il faut s'assurer que les femmes en âge de procréer ne sont pas enceintes avant l'instauration d'ELIGARD, car ELIGARD peut avoir des effets nocifs sur l'embryon ou le fœtus lorsqu'il est administré pendant la grossesse (voir [7.1 Populations particulières](#), [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#), [Toxicologie pour la reproduction et le développement](#)).

ELIGARD n'est pas un contraceptif. Si une contraception est indiquée, conseiller aux femmes en âge de procréer d'utiliser une méthode de contraception non hormonale pendant le traitement par ELIGARD.

Cancer de la prostate

Généralités

ELIGARD, comme d'autres analogues de la LH-RH, cause une augmentation passagère de la concentration sérique de testostérone pendant les 2 premières semaines 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 observé 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 l'acétate de leuprolide.

Appareil 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. 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, une surveillance et une prise en charge respectant la pratique clinique et les lignes directrices en vigueur sont de mise (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et tests de laboratoire](#)).

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) (voir [9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses](#) et [10.2 Pharmacodynamie](#)).

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'examens 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.

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 (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et tests de laboratoire](#)). Les patients diabétiques peuvent nécessiter une surveillance plus fréquente durant le traitement. Une évaluation de la tolérance au glucose, une surveillance et une prise en charge respectant la pratique clinique locale et les lignes directrices en vigueur sont de mise.

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 et les lignes directrices en vigueur sont de mise.

Surveillance et tests 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.

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 (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire](#)).

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 [7 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 (APS). 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.

Chez la majorité des patients, les concentrations initiales de testostérone ont augmenté au cours de la première semaine, puis ont diminué pour atteindre les valeurs initiales ou des valeurs inférieures à la fin de la deuxième ou de la troisième semaine. Le niveau de castration était généralement atteint dans les 2 à 4 semaines.

On peut surveiller les effets de l'acétate de leuprolide sur les lésions osseuses par scintigraphie osseuse et les effets sur les lésions prostatiques par échographie ou tomодensitométrie, en plus du toucher rectal.

On peut aussi utiliser la pyélographie intraveineuse, l'échographie ou la tomодensitométrie pour diagnostiquer ou évaluer une uropathie obstructive.

Respiratoire

Des cas de pneumonite interstitielle associés à l'emploi de l'acétate de leuprolide ont été signalés après la commercialisation du produit. La présence de tout signe ou symptôme évoquant une pneumopathie interstitielle commande l'abandon immédiat du traitement.

Puberté précoce d'origine centrale

Généralités

Augmentation initiale des concentrations de gonadotrophines et de stéroïdes sexuels

Au cours de la première phase du traitement, les concentrations de gonadotrophines et de stéroïdes sexuels augmentent au-delà des valeurs de départ en raison de l'effet stimulant initial du médicament (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)). Par conséquent, on peut observer une aggravation des signes et des symptômes cliniques de la puberté, y compris des saignements vaginaux, au cours des premières semaines du traitement ou après les doses subséquentes (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Il faut indiquer aux patients et aux aidants d'aviser le médecin si ces symptômes persistent au-delà du deuxième mois après l'administration d'ELIGARD.

Psychiatrique

Des événements psychiatriques ont été signalés chez des patients prenant des agonistes de la GnRH, y compris l'acétate de leuprolide. Des rapports postcommercialisation concernant cette classe de médicaments font état de symptômes de labilité émotionnelle, comme les pleurs, l'irritabilité, l'impatience, la colère et l'agressivité. La surveillance des patients est de mise pour déceler l'apparition ou l'aggravation de symptômes psychiatriques pendant le traitement par ELIGARD (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Il faut appeler immédiatement le médecin de votre enfant si celui-ci présente des symptômes émotionnels nouveaux ou qui s'aggravent pendant le traitement par ELIGARD.

Surveillance et tests de laboratoire

Voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#), Considérations posologiques.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

L'emploi d'ELIGARD est contre-indiqué chez les femmes enceintes ou qui pourraient le devenir (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). D'après les résultats d'études menées chez des animaux et le mode d'action du médicament, ELIGARD peut nuire au fœtus (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)). Les données disponibles provenant d'études cliniques publiées, de rapports de cas et de la base de données de pharmacovigilance sur l'exposition à l'acétate de leuprolide pendant la grossesse sont insuffisantes pour évaluer le risque de malformations majeures, de fausses couches ou d'issues défavorables pour la mère ou le fœtus. D'après des études sur la reproduction animale, l'acétate de leuprolide peut être associé à un risque accru de complications associées à la grossesse, y compris une fausse couche au début de la grossesse et des effets nocifs sur le fœtus. Si une patiente devient enceinte pendant le traitement, elle doit arrêter le traitement par ELIGARD et consulter son médecin.

7.1.2 Allaitement

Il n'existe pas de données sur la présence d'acétate de leuprolide dans le lait animal ou maternel humain, ni sur les effets sur les nourrissons allaités ou la production de lait. Les bienfaits de l'allaitement pour le développement et la santé doivent être pris en considération, de même que le besoin clinique de la mère quant au traitement par ELIGARD et tout effet indésirable potentiel d'ELIGARD ou de l'affection maternelle sous-jacente sur le nourrisson allaité. L'utilisation d'ELIGARD chez les femmes qui allaitent n'est pas recommandée.

7.1.3 Enfants

L'innocuité et l'efficacité d'ELIGARD n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 2 ans.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 70 ans) : La plupart (> 70 %) des patients ayant participé aux essais cliniques sur le traitement du cancer avancé de la prostate par ELIGARD étaient âgés de 70 ans ou plus (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)). Aucune différence globale sur le plan de l'innocuité ou de l'efficacité d'ELIGARD n'a été observée entre les patients âgés et les patients plus jeunes présentant un cancer avancé de la prostate.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

8.1.1 Cancer de la prostate

L'innocuité de toutes les formulations d'ELIGARD a été évaluée dans des essais cliniques menés chez des patients présentant un cancer avancé de la prostate. L'innocuité d'ELIGARD 7,5 mg (1 mois) a été évaluée chez 128 patients présentant un cancer avancé de la prostate (N = 8 orchidectomisés et N = 120 non orchidectomisés). L'innocuité d'ELIGARD 22,5 mg (3 mois), d'ELIGARD 30 mg (4 mois) et d'ELIGARD 45 mg (6 mois) a été évaluée respectivement chez 117, 90 et 111 patients non orchidectomisés présentant un cancer avancé de la prostate. ELIGARD a provoqué une augmentation passagère de la concentration de testostérone sérique durant les 2 premières semaines de traitement.

Aucune des 1 338 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 liés à son action pharmacologique de suppression des hormones sexuelles.

Les effets indésirables locaux signalés chez ≥ 5 % des patients après l'injection d'ELIGARD toutes doses confondues comprenaient des sensations passagères de brûlure et de piqûre (dans 27,5 % des cas) qui étaient généralement d'intensité légère, de durée brève (1 minute ou moins) et non récurrentes.

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

8.1.2 Puberté précoce d'origine centrale

Les effets indésirables graves suivants sont indiqués ici et dans la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) :

- Augmentation initiale des concentrations de gonadotrophines et de stéroïdes sexuels;
- Événements psychiatriques;
- Convulsions;
- Hypertension intracrânienne idiopathique (pseudo-tumeur cérébrale).

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Cancer de la prostate

En tout, 5 essais cliniques sur ELIGARD (AGL9904, AGL9802, AGL9909, AGL0001 et AGL0205) ont été menés chez des hommes présentant un cancer avancé de la prostate. Ces essais ouverts et non contrôlés ont duré de 6 mois à 1 an. L'âge moyen des patients dans l'ensemble des essais était de 73 ans (voir le [Tableau 7](#) et le [Tableau 8](#) pour obtenir des détails supplémentaires sur les essais). Les effets indésirables généraux suivants (possiblement ou probablement liés au médicament) [[Tableau 3](#)] ont été signalés par ≥ 5 % des patients recevant ELIGARD 7,5 mg, 22,5 mg, 30 mg ou 45 mg au cours des essais cliniques.

Tableau 3. Résumé des effets indésirables généraux possiblement ou probablement liés au traitement et rapportés par ≥ 5 % des patients traités par ELIGARD

Dose d'ELIGARD®		7,5 mg	7,5 mg	22,5 mg	30 mg	45 mg
Numéro de l'essai		AGL9904	AGL9802	AGL9909	AGL0001	AGL0205
Nombre de patients		120	8	117	90	111
Traitement		1 injection tous les mois pendant un maximum de 6 mois	1 injection (patients ayant subi une castration chirurgicale)	1 injection tous les 3 mois pendant un maximum de 6 mois	1 injection tous les 4 mois pendant un maximum de 8 mois	1 injection tous les 6 mois pendant un maximum de 12 mois
Par appareil, système ou organe de MedDRA ⁶	Effet indésirable	Nombre (pourcentage)				
Troubles généraux et affections au point d'administration	Fatigue	15 (12,5 %)	-	8 (6,8 %)	12 (13,3 %)	11 (9,9 %)
Troubles de l'appareil reproducteur et des seins	Atrophie testiculaire ⁵	6 (5,0 %)	-	-	-	8 (7,2 %)
Troubles vasculaires	Bouffées de chaleur ⁵	67 (55,8 %) ¹	2 (25,0 %) ¹	66 (56,4 %) ²	66 (73,3 %) ³	64 (57,7 %) ⁴

1. Au total, 86 bouffées de chaleur/transpiration ont été signalées chez 70 patients. Parmi celles-ci, 71 (83 %) étaient légères, 14 (16 %) étaient modérées et 1 (1 %) était intense.
2. Au total, 84 bouffées de chaleur/transpiration ont été signalées chez 66 patients. Parmi celles-ci, 73 (87 %) étaient légères et 11 (13 %) étaient modérées; aucune n'était intense.
3. Au total, 75 bouffées de chaleur ont été signalées chez 66 patients. Parmi celles-ci, 57 (76 %) étaient légères, 16 (21 %) étaient modérées et 2 (3 %) étaient intenses.
4. Au total, 89 bouffées de chaleur ont été signalées chez 64 patients. Parmi celles-ci, 62 (70 %) étaient légères et 27 (30 %) étaient modérées; aucune n'était intense.
5. Conséquences pharmacologiques attendues de la suppression de la testostérone.
6. Toutes les données ont été mises à jour conformément à la version 24.1 de la classification de MedDRA.

8.2.1 Effets indésirables observés dans les essais cliniques – enfants

ELIGARD a été évalué dans le cadre d'un essai clinique ouvert et non contrôlé au cours duquel 64 enfants présentant une puberté précoce d'origine centrale ont reçu au moins une dose d'ELIGARD. L'âge des patients variait de 4 à 9 ans au début du traitement; 62 patients étaient de sexe féminin, et 2 de sexe masculin; 53 % étaient Blancs; 23 % étaient Noirs; 8 % étaient des Autochtones d'Amérique ou de l'Alaska; 5 % étaient des Asiatiques; 2 % étaient des Autochtones d'Hawaï ou d'autres îles du Pacifique, et 56 % se sont déclarés d'origine hispanique ou latine. Aucun effet indésirable n'a entraîné le retrait de l'étude ou l'abandon du médicament à l'étude. Les effets indésirables survenus chez ≥ 5 % des patients sont présentés au [Tableau 4](#).

Tableau 4. Effets indésirables survenus chez ≥ 5 % des patients traités par ELIGARD 45 mg dans le cadre d'un essai ouvert (essai TOL2581A) sur la puberté précoce d'origine centrale

Effet indésirable	% de patients (N = 64)
Douleur au point d'injection ¹	31
Rhinopharyngite	22
Pyrexie	17
Céphalées	16
Toux	13
Douleur abdominale	9
Érythème au point d'injection ¹	9
Nausées	8
Constipation ¹	6
Vomissements	6
Infection des voies respiratoires supérieures ¹	6
Bronchospasme ¹	6
Toux productive ¹	6
Bouffées de chaleur ¹	5
Bronchite ¹	5
Pharyngite ¹	5
Pharyngite à streptocoque ¹	5
Sinusite ¹	5

1. Toutes les occurrences ont été signalées comme étant de grade 1.

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

Cancer de la prostate

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

Troubles hématologiques et lymphatiques :	diminution des globules rouges, de l'hématocrite et de l'hémoglobine (anémie)
Troubles gastro-intestinaux :	sécheresse de la bouche, nausées, dérangement gastrique, flatulences, constipation, diarrhée, gastroentérite/colite
Troubles généraux et affections au point d'administration :	fièvre, malaise, frissons, faiblesse, léthargie, douleur (non spécifiée par ailleurs), érythème ² , ecchymoses ² , prurit ² , induration ² , ulcération ²
Troubles métaboliques et nutritionnels :	gain pondéral
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif :	myalgie, atrophie musculaire, arthralgie, dorsalgie, douleurs articulaires, douleurs aux membres, tremblements
Troubles du système nerveux :	troubles de l'odorat et du goût, vertiges, étourdissements, syncope
Troubles psychiatriques :	insomnie, dépression, baisse de la libido ¹

Troubles rénaux et urinaires :	mictions impérieuses, mictions fréquentes, incontinence, nycturie, aggravation de la nycturie, difficultés de miction, rétention urinaire, douleurs à la miction, mictions peu abondantes, spasme de la vessie et hématurie
Troubles de l'appareil reproducteur et des seins :	sensibilité des seins, gynécomastie, atrophie ¹ et douleurs testiculaires, diminution de la taille du pénis ¹ , trouble pénien ¹ , dysfonctionnement érectile ¹ , impuissance ¹
Troubles cutanés et du tissu sous-cutané :	moiteur, transpiration, sueurs nocturnes, alopecie
Troubles vasculaires :	hypertension, hypotension, vasodilatation

1. Conséquences pharmacologiques attendues de la suppression de la testostérone.
2. Ces effets étaient généralement signalés comme étant d'intensité légère et sont disparus dans les quelques jours suivant l'injection.

8.3.1 Effets indésirables moins fréquents identifiés lors des essais cliniques – enfants

Puberté précoce d'origine centrale

Les effets indésirables généraux suivants (possiblement ou probablement liés au médicament) ont été signalés par < 5 % des patients recevant ELIGARD 45 mg (6 mois) au cours des essais cliniques :

Troubles psychiatriques : trouble émotionnel (2 %), irritabilité (2 %)

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives

Cancer de la prostate

On a observé des anomalies de certains paramètres, qui sont cependant difficiles à évaluer dans cette population et relativement au traitement médicamenteux.

Pour toutes les concentrations d'ELIGARD, on a observé des valeurs de laboratoire relatives à la chimie clinique indiquant des effets indésirables de grade 1 ou 2 selon les critères CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) chez $\geq 10\%$ de la population à l'étude à un moment quelconque des essais cliniques sur ELIGARD, à savoir une augmentation des taux d'alanine aminotransférase (ALT), de phosphatase alcaline (ALP), d'aspartate aminotransférase (AST), de bilirubine, de cholestérol total, de créatine kinase (CK), de créatinine, de lactate déshydrogénase (LDH), de sodium et de triglycérides.

Les valeurs de laboratoire relatives à l'hématologie indiquant des effets indésirables de grade 1 ou 2 selon les critères CTCAE observées chez $\geq 5\%$ de la population à l'étude à un moment quelconque des essais cliniques comprenaient une hausse du nombre d'éosinophiles et du rapport international normalisé (RIN), une diminution du nombre d'érythrocytes, de lymphocytes et de neutrophiles ainsi qu'une diminution de l'hémoglobine.

Les anomalies de laboratoire indiquant des effets indésirables de grade 3 selon les critères CTCAE observées chez $\geq 5\%$ de la population à l'étude à un moment quelconque des essais cliniques sur ELIGARD comprenaient une augmentation du taux de triglycérides et de CK, une hausse du RIN et une

diminution du nombre de lymphocytes. Les anomalies indiquant des effets indésirables de grade 4 selon les critères CTCAE observées chez ≤ 5 % des populations des essais sur ELIGARD comprenaient une hausse des taux de CK (3,3 %), de potassium (1 %) et de triglycérides (1 %) ainsi qu'une diminution du taux de sodium (1 %) et du nombre de lymphocytes (1 %) et de neutrophiles (2 %).

Puberté précoce d'origine centrale

Aucune anomalie de laboratoire cliniquement significative n'a été constatée chez les enfants participant à l'essai TOL2581A.

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Les effets indésirables suivants ont été relevés lors de l'utilisation postcommercialisation de l'acétate de leuprolide ou d'ELIGARD. Comme ces réactions sont signalées sur une base volontaire par une population de taille incertaine, il n'est pas possible d'en évaluer l'incidence ou d'établir un lien causal avec l'exposition au médicament.

Toutes les indications

Troubles du système nerveux : convulsions, hypertension intracrânienne idiopathique (pseudo-tumeur cérébrale) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Neurologique)

Cancer de la prostate

Troubles endocriniens : apoplexie hypophysaire (voir [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Endocrinien/métabolisme)

Troubles du système immunitaire : réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes, y compris un choc anaphylactique (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#))

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : pneumopathie interstitielle (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Respiratoire).

Puberté précoce d'origine centrale

Troubles du système immunitaire : réactions anaphylactiques, éruption cutanée, urticaire et photosensibilité

Troubles généraux et anomalies au point d'administration : douleur thoracique, augmentation du poids, diminution du poids, diminution de l'appétit, fatigue

Explorations : diminution des globules blancs

Troubles métaboliques et nutritionnels : diabète sucré

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif : arthralgie, épiphysiolyse, spasmes musculaires, myalgie

Troubles du système nerveux : neuropathie périphérique, paralysie, insomnie

Troubles psychiatriques : labilité émotionnelle, telle que pleurs, irritabilité, impatience, colère et agressivité Dépression, y compris de rares cas d'idées suicidaires et tentative de suicide. Beaucoup de ces patients, mais pas tous, avaient des antécédents de maladie psychiatrique ou d'autres comorbidités et un risque accru de dépression.

Troubles cutanés et du tissu sous-cutané : réactions au point d'injection dont induration et abcès, bouffées vasomotrices, hyperhidrose

Troubles de l'appareil reproducteur et des seins : saignements vaginaux, gonflement des seins

Troubles vasculaires : hypertension, hypotension

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : dyspnée

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

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 qu'ils peuvent provoquer des torsades de pointes (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire](#)). 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., flécaïnone, 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).

9.3 Interactions médicament-comportement

On ne dispose d'aucune donnée relative à l'interaction potentielle du leuprolide avec l'alcool.

9.4 Interactions médicament-médicament

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

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

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

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Un traitement par l'acétate de leuprolide provoque la suppression de l'axe hypothalamo-hypophysogonadique. 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 l'acétate de leuprolide.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

L'acétate de leuprolide est un nonapeptide de synthèse analogue de l'hormone de libération de la lutéinostimuline (LH-RH) de source naturelle 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, le 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.

10.2 Pharmacodynamie

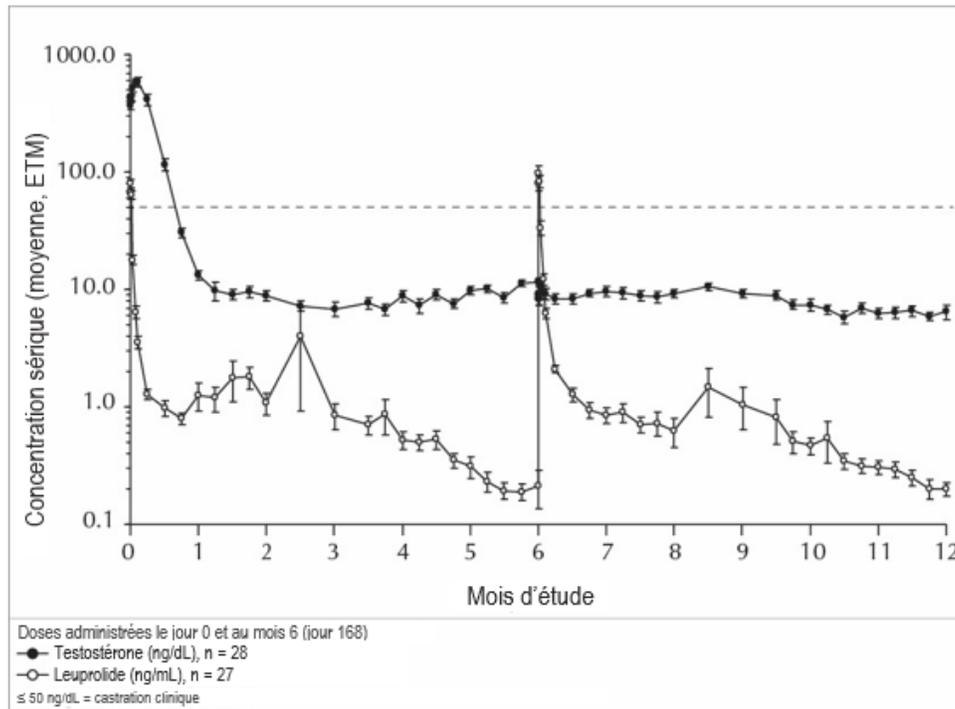
10.2.1 Cancer de la prostate

Après l'administration sous-cutanée d'ELIGARD, quelle que soit la dose, les concentrations sériques de leuprolide ont atteint un maximum le premier jour, puis ont diminué rapidement pour atteindre des concentrations faibles, mais soutenues, tout au long de l'intervalle posologique respectif (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)). En réponse à ce schéma d'exposition au leuprolide, les concentrations sériques de testostérone ont initialement augmenté, pour ensuite atteindre des valeurs inférieures au niveau de castration (≤ 50 ng/dL) dans les 3 semaines suivant la première dose et se maintenir tout au long du ou des intervalles posologiques et de la durée prévue de chaque essai clinique (voir le [Tableau 5](#)). La [Figure 2](#) ci-dessous illustre la réponse pharmacodynamique après l'administration sous-cutanée répétée d'ELIGARD 45 mg chez des patients atteints d'un cancer avancé de la prostate, laquelle est représentative de la relation pharmacocinétique/pharmacodynamie pour toutes les doses d'ELIGARD. Dans chacun des essais cliniques, les concentrations de testostérone n'ont pas augmenté lors des injections ultérieures (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)) pour de plus amples renseignements concernant le taux de réponse relatifs à l'obtention d'un niveau de castration ≤ 50 ng/dL et ≤ 20 ng/dL).

Tableau 5. Concentrations sériques moyennes (\pm erreur-type [E.-T.]) de testostérone après l'administration d'ELIGARD

Dose d'ELIGARD (mg)	Au départ	Jour 2 ou 3	Jour 21	Reste de l'étude [plage]
7,5 (N = 20)	408 \pm 60 ng/dL	600 \pm 74 ng/dL	38 \pm 9 ng/dL	7,1 à 17,9 ng/dL
22,5 (N = 22)	367 \pm 13,2 ng/dL	610 \pm 246 ng/dL	28 \pm 18 ng/dL	7 à 13 ng/dL
30 (N = 24)	385 \pm 18,0 ng/dL	588 \pm 40 ng/dL	31,7 \pm 4,2 ng/dL	6 à 12 ng/dL
45 (N = 28)	369 \pm 13,3 ng/dL	585 \pm 49 ng/dL	30,4 \pm 3,0 ng/dL	6 à 12 ng/dL

Figure 2. Concentrations sériques de leuprolide et de testostérone après l'administration de 2 injections sous-cutanées d'ELIGARD 45 mg à 6 mois d'intervalle chez des patients atteints de cancer avancé de la prostate



La hausse initiale et la baisse de la concentration de testostérone dues à ELIGARD 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.

Électrophysiologie cardiaque

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 ECG ont été réalisés. L'analyse des données groupées de la cohorte ayant reçu l'acétate de 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), respectivement.

10.2.2 Puberté précoce d'origine centrale

Dans l'essai clinique évaluant ELIGARD chez des enfants présentant une puberté précoce d'origine centrale (TOL2581A), on a observé une remontée passagère des concentrations de LH, de FSH, d'estradiol et de testostérone après la première dose administrée. Une diminution des concentrations de LH et de FSH basales et stimulées par les agonistes de la GnRH ainsi qu'une réduction des concentrations basales d'estradiol et de testostérone ont été observées après administration répétée d'ELIGARD.

10.3 Pharmacocinétique

Tableau 6. Résumé des paramètres pharmacocinétiques du leuprolide chez les patients atteints d'un cancer avancé de la prostate après l'administration d'ELIGARD

	Phase de libération initiale (de l'administration jusqu'au jour 3)			Phase de plateau (du jour 3 jusqu'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 _{dern.} (ng/mL)	ASC (ng h mL ⁻¹)
ELIGARD 45 mg (6 mois), N = 27								
Dose 1	82,0	4,43	1 558	6,7	0,12	4 362	0,21	5 922
Dose 2	102,4	4,75	2 357	3,4	0,12	3 216	0,20	5 573
ELIGARD 30 mg (4 mois), N = 24								
Dose 1	150	3,3	2 080	2,6	0,07	1 471	0,08	3 551
Dose 2	192	3,0	2 659	1,9	0,06	1 083	0,07	3 743
ELIGARD 22,5 mg (3 mois), N = 25								
Dose 1	127	4,6	2 227	2,4	0,15	1 419	0,34	3 646
Dose 2	107	4,5	1 955	2,7	0,25	1 925	0,30	3 880
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.

* Cet essai portant sur une dose unique a été mené chez des patients ayant subi une orchidectomie bilatérale.

Après une première injection sous-cutanée d'ELIGARD 45 mg chez des enfants âgés de 4 à 9 ans présentant une puberté précoce d'origine centrale, les taux de leuprolide ont atteint leur maximum 4 heures après l'administration de la dose, avec une concentration maximale (C_{max}) moyenne de 212,3 ng/mL. L'absorption s'est déroulée en deux phases, une phase initiale suivie d'une phase de plateau. Le plateau de concentration sérique moyenne de leuprolide entre les semaines 4 et 48 était d'environ 0,37 ng/mL, avec un intervalle de 0,18 à 0,63 ng/mL. Il n'y a pas eu d'accumulation de leuprolide après la deuxième dose.

Absorption : Les paramètres pharmacocinétiques d'ELIGARD chez des patients atteints d'un cancer avancé de la prostate ont été suivis pendant 1 et 3 intervalles posologiques lors de l'administration d'ELIGARD 7,5 mg (1 mois) et pendant 2 intervalles posologiques lors de l'administration d'ELIGARD 22,5 mg (3 mois), d'ELIGARD 30 mg (4 mois) et d'ELIGARD 45 mg (6 mois).

Après l'administration sous-cutanée d'ELIGARD, une phase de libération initiale caractérisée par une concentration sérique de leuprolide 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 chez les hommes atteints d'un cancer de la prostate, mais l'effet de suppression de la testostérone a été maintenu. Voir le [Tableau 6](#) pour connaître les paramètres pharmacocinétiques cliniques d'ELIGARD chez les patients atteints de cancer de la prostate. Pour la puberté précoce d'origine centrale, voir ci-dessus.

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 %. La distribution de l'acétate de leuprolide n'a pas été évaluée chez les enfants.

Métabolisme : Le leuprolide est un peptide principalement métabolisé par les peptidases et non par les enzymes du cytochrome P (CYP). Le principal métabolite du leuprolide est un pentapeptide (M-1). Aucune étude de métabolisme n'a été réalisée avec ELIGARD.

Élimination : 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. ELIGARD n'a fait l'objet d'aucune étude d'élimination.

Populations et états pathologiques particuliers :

- **Enfants (≥ 2 ans)** : L'innocuité et l'efficacité d'ELIGARD dans le traitement de la puberté précoce d'origine centrale ont été établies chez les enfants âgés de 2 ans et plus (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)).
- **Personnes âgées** : La plupart (> 70 %) des patients ayant participé aux essais cliniques sur ELIGARD pour le traitement du cancer de la prostate étaient âgés de 70 ans ou plus.
- **Sexe** : Seuls des hommes ont participé aux essais cliniques sur ELIGARD pour le traitement du cancer de la prostate. Des filles ont été admises dans un essai clinique sur ELIGARD pour le traitement de la puberté précoce d'origine centrale.
- **Origine ethnique** : La concentration sérique moyenne de leuprolide s'est révélée comparable chez l'ensemble des patients étudiés.
- **Insuffisances hépatique et rénale** : Les paramètres pharmacocinétiques d'ELIGARD n'ont pas été déterminés chez les patients adultes ou les enfants atteints d'insuffisance hépatique ou rénale.
- **Polymorphisme génétique** : L'effet du polymorphisme génétique sur la pharmacocinétique d'ELIGARD n'a pas été étudié.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conserver ELIGARD au réfrigérateur entre 2 et 8 °C. ELIGARD peut être entreposé à température ambiante (15 à 30 °C) dans son emballage d'origine pendant un maximum de 8 semaines avant le mélange et l'administration.

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

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

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

castration pendant toute la durée du traitement. Le principal paramètre d'évaluation dans l'ensemble de ces essais était la proportion de patients ayant obtenu une suppression de la testostérone sérique au niveau de castration (≤ 50 ng/dL) dès le mois 1. La suppression de la testostérone sérique au niveau de la castration était définie comme une concentration de testostérone ≤ 50 ng/dL lors de 2 mesures consécutives à environ 1 semaine d'intervalle.

Tableau 7. Résumé des données démographiques dans les essais cliniques de phase III menés chez des patients atteints d'un cancer avancé de la prostate

N° de l'essai	Méthodologie de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée du traitement	Sujets de l'étude (n)	Âge moyen (tranche)	Stade de Jewett
AGL9904	Phase III, ouvert, non contrôlé, à dose fixe	ELIGARD 7,5 mg, 6 doses consécutives administrées par voie sous-cutanée à intervalles mensuels Durée de l'essai : 6 mois	120	72,8 ans (52 à 85)	A : 0 % B : 0 % C : 74 % D : 26 %
AGL9909	Phase III, ouvert, non contrôlé, à dose fixe	ELIGARD 22,5 mg, 2 doses consécutives administrées par voie sous-cutanée à intervalle de 3 mois Durée de l'essai : 6 mois	117	73,1 ans (46 à 85)	A : 2 % B : 16 % C : 51 % D : 31 %
AGL0001	Phase III, ouvert, non contrôlé, à dose fixe	ELIGARD 30 mg, 2 doses consécutives administrées par voie sous-cutanée à intervalle de 4 mois Durée de l'essai : 8 mois	90	73,5 ans (53 à 84)	A : 2 % B : 42 % C : 18 % D : 38 %
AGL0205	Phase III, ouvert, non contrôlé, à dose fixe	ELIGARD 45 mg, 2 doses consécutives administrées par voie sous-cutanée à intervalle de 6 mois Durée de l'essai : 12 mois	111	73,2 ans (50 à 86)	A : 4 % B : 39 % C : 17 % D : 40 %

Tableau 8. Résultats des essais cliniques de phase III menés chez des patients atteints d'un cancer avancé de la prostate

Numéro de l'essai		AGL9904	AGL9909	AGL0001	AGL0205
Concentration d'ELIGARD		7,5 mg	22,5 mg	30 mg	45 mg
Nombre de patients ayant une concentration de testostérone ≤ 50 ng/dL	Jour 28	94 % (112/119)	98 % (115/117)	96 % (85/89)	99 % (108/109)
	Jour 42	100 % (118/118)	99 % (116/117)	100 % (89/89)	99 % (108/109)
	Conclusion	100 % (117/117)	100 % (111/111)	99 % (81/82)	99 % (102/103)
Nombre de patients ayant une concentration de testostérone ≤ 20 ng/dL	Jour 28	76 % (91/119)	84 % (98/117)	67 % (60/89)	84 % (92/109)
	Jour 42	97 % (115/118)	92 % (108/117)	91 % (81/89)	95 % (104/109)
	Conclusion	98 % (115/117)	94 % (104/111)	90 % (74/82)	87 % (90/103)
Concentration moyenne de testostérone (ng/dL)	Au départ	361,3	367,1	385,5	367,7
	Jour 28	21,8	15,2	17,2	16,7
	Conclusion	6,1	10,1	12,4	12,6

Dans l'étude de phase III sur ELIGARD 7,5 mg (AGL9904), entre le jour 28 et le jour 31, un patient qui avait atteint une suppression de la testostérone équivalente à la castration a été retiré de l'étude. Les concentrations de l'antigène prostatique spécifique (APS) étaient également réduites de plus de 90 % en moyenne par rapport aux valeurs initiales.

Dans l'étude de phase III sur ELIGARD 22,5 mg (AGL9909), on a noté une remontée de la concentration de testostérone (> 50 ng/dL au cours de l'essai après avoir atteint le niveau de castration) chez 1 patient seulement (< 1 %). 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. Au mois 6, la valeur de l'APS était réduite de 98 % par rapport à la valeur initiale.

Dans l'étude de phase III sur ELIGARD 30 mg (AGL0001), un des 90 patients initiaux s'est retiré volontairement après la visite du jour 14, avant que sa concentration de testostérone ait atteint le niveau de castration. Trois patients (3,3 %) ont présenté une remontée de la concentration de testostérone (> 50 ng/dL) pendant 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. 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.

Dans l'étude de phase III sur ELIGARD 45 mg (AGL0205), 106 des 111 patients initiaux ont reçu 2 injections. Un patient (< 1 %) a subi une remontée de sa concentration de testostérone (> 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. Les 5 patients non évaluables qui

avaient atteint une suppression de la testostérone équivalente à la castration au jour 28 ont maintenu ce degré de suppression à chaque mesure, jusqu'au jour de leur retrait de l'essai inclusivement. 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 de l'Organisation mondiale de la Santé relatifs à la capacité fonctionnelle, 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.

14.1.2 Puberté précoce d'origine centrale

L'efficacité d'ELIGARD a été évaluée dans le cadre d'un essai clinique non contrôlé, ouvert et à un seul groupe, au cours duquel 64 enfants (62 filles et 2 garçons, n'ayant jamais reçu de traitement par un agoniste de la GnRH) présentant une puberté précoce d'origine centrale ont reçu au moins une dose d'ELIGARD à un intervalle de 24 semaines et ont fait l'objet d'une observation pendant 12 mois. L'âge moyen était de 7,5 ans (de 4 à 9 ans) au début du traitement. Chez les enfants présentant une puberté précoce d'origine centrale, ELIGARD a abaissé les gonadotrophines stimulées et basales à des concentrations prépubertaires. La suppression des concentrations maximales de LH stimulée (< 4 UI/L) a été obtenue chez 87 % (IC à 95 % : 76,1 à 94,3 %) des enfants au mois 6 et chez 86 % des enfants au mois 12. La suppression de l'estradiol ou de la testostérone pour atteindre des concentrations prépubertaires à l'évaluation à 6 mois a été obtenue chez 97 % et 100 % des patients, respectivement. La suppression de l'estradiol ou de la testostérone a été maintenue à l'évaluation à 12 mois chez 98 % des filles (55 filles sur 56) et 50 % des garçons (1 garçon sur 2), respectivement.

ELIGARD a freiné ou renversé la progression des signes cliniques de puberté en entraînant une réduction de la vitesse de croissance et de l'âge osseux. La vitesse de croissance moyenne a diminué, passant de $8,9 \pm 13,1$ cm/an à 1 mois à $6,9 \pm 3,1$ cm/an à 6 mois et à $6,4 \pm 1,9$ cm/an à 12 mois.

Tableau 9. Résumé des données démographiques dans les essais cliniques de phase III menés chez des patients présentant une puberté précoce d'origine centrale

N° de l'essai	Conception de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée du traitement	Participants à l'essai (N)	Âge moyen/tranche (années)	Sexe (n)
TOL2581A	Phase III, ouvert, non contrôlé, à dose fixe	ELIGARD 45 mg Au moins 1 dose administrée par voie sous-cutanée à intervalle de 6 mois Durée de l'essai : 12 mois	64	Moyenne : 7,5 Plage : de 4 à 9	2 garçons, 62 filles

Tableau 10. Concentrations d’hormones de la reproduction chez les enfants présentant une puberté précoce d’origine centrale et traités par ELIGARD 45 mg tous les 6 mois^a

Paramètre ^b	% (n/N) de patients ayant atteint les paramètres d’évaluation			
	Mois 3	Mois 6	Mois 9	Mois 12
Concentrations de LH < 4 UI/L	85 (51/60)	87 (54/62) ^c	85 (50/59)	86 (50/58)
Concentrations d’estradiol < 73,4 pmol/L (< 20 pg/mL)	98 (56/57)	97 (58/60)	98 (56/57)	98 (55/56)
Concentrations de testostérone < 1 nmol/L (< 28,4 ng/dL)	100 (2/2)	100 (2/2)	100 (2/2)	50 (1/2)
Concentrations de FSH < 2,5 UI/L	62 (37/60)	66 (41/62)	44 (26/59)	55(32/58)

^a Population en intention de traiter (N = 62)

^b Après stimulation par un agoniste de la GnRH

^c Principal paramètre d’évaluation de l’efficacité

Huit patientes sur 62 n’ont pas atteint le principal paramètre d’évaluation de l’efficacité, à savoir une concentration de LH < 4 UI/L à 6 mois. Chez 4 des 8 patientes, la concentration de LH à 6 mois était comprise entre 4,2 et 4,8 UI/L. Les 4 autres patientes avaient des concentrations de LH > 5 UI/L. Cependant, l’estradiol après stimulation a été ramené à des concentrations prépubertaires (< 20 pg/mL) chez 7 des 8 patientes au mois 6 et s’est maintenu jusqu’au mois 12.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n’est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

Toxicité d’une dose unique

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 valeurs DL₅₀ supérieures à 5 000 mg/kg (plus de 400 mg d’acétate de leuprolide/kg) par les voies d’administration orale, sous-cutanée et intrapéritonéale, et supérieures à 2 000 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 de doses répétées

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 Depot[®] 7,5 mg (10 mg d’acétate de leuprolide/kg) était injecté par voie intramusculaire (i.m.) comme comparateur.

Chez les animaux qui ont reçu de fortes doses d’ELIGARD (10 mg/kg), 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, ce qui correspond à l’activité pharmacologique connue du médicament. Des lésions localisées (ecchymoses, excoriations et croûtes) sont apparues au point d’injection chez certains animaux dans tous les groupes de traitement.

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

Génotoxicité : ELIGARD n'a fait l'objet d'aucune étude de mutagénicité, de clastogénicité ni d'aneugénicité. Le leuprolide n'a exercé aucune activité génotoxique, ni lors d'un dosage cytogénétique in vitro utilisant des cellules pulmonaires de hamster chinois, ni lors d'un test du micronoyau in vivo chez la souris, ni lors d'un test d'Ames sur cinq souches de *Salmonella typhimurium*.

Cancérogénicité : ELIGARD n'a fait l'objet d'aucune étude de carcinogénèse. 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.

Toxicologie pour la reproduction et le développement : 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 de leuprolide à intervalle de 4 semaines avant de s'accoupler, ont démontré que le leuprolide produisait une atrophie réversible des testicules ou des organes sexuels accessoires à des doses de 0,024 mg/kg 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/kg d'acétate de leuprolide 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 de l'utérus et des ovaires. 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.

Aucune anomalie du développement fœtal n'a été relevée. La formulation d'acétate de leuprolide à libération soutenue ne s'accompagnait d'aucune activité tératogène chez le rat ou le lapin. Lors de l'étude périnatale, l'administration de la formulation d'acétate 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 pas eu d'effet indésirable sur les fœtus ni sur le poids de leurs organes sexuels.

Toxicologie particulière : Pour évaluer le potentiel d'irritation d'ELIGARD, des essais non cliniques ont été menés le rat, le lapin, le chien et le porc avec toutes les doses dans le cadre d'essais à dose unique et à doses répétées. L'évaluation histologique des points d'injection a confirmé des réactions à un corps étranger caractérisées par une irritation légère ou modérée, un effet correspondant à celui observé lors de l'administration sous-cutanée d'un produit à libération prolongée. Les irritations localisées ont diminué avec le temps, et le médicament a été généralement classé comme non irritant 60 jours après l'injection, par comparaison avec le témoin négatif USP. Dans le cadre de l'évaluation

non clinique de la tolérabilité au point d'injection, un érythème et un œdème ont été observés chez un petit nombre d'animaux et ont été généralement considérés comme étant légers. Une augmentation des rougeurs et des ecchymoses au point d'injection liées au volume posologique a été observée chez le chien lors de l'administration d'un volume important de médicament (p. ex., de 0,25 mL à 0,5 mL). La seule observation liée au traitement était un érythème minime à 6 des 8 points d'injection chez 1 des animaux.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT ATTEINT D'UN CANCER DE LA PROSTATE

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

P^rELIGARD[®]

Acétate de leuprolide pour suspension injectable à libération prolongée

Poudre, 7,5 mg [1 mois], 22,5 mg [3 mois], 30 mg [4 mois] et 45 mg [6 mois], pour injection sous-cutanée

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **ELIGARD** et lors de chaque renouvellement d'ordonnance. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet d'**ELIGARD**.

Mises en garde et précautions importantes

ELIGARD peut causer les effets secondaires graves suivants :

- Aggravation des symptômes de cancer de la prostate au début du traitement ou apparition de nouveaux symptômes comme les suivants :
 - douleurs osseuses;
 - problèmes nerveux, comme des engourdissements, des picotements, une faiblesse musculaire et de la douleur;
 - problèmes urinaires, par exemple :
 - présence de sang dans l'urine,
 - difficulté à uriner.
- Saignement ou diminution du débit sanguin dans l'hypophyse (apoplexie hypophysaire) qui peut se produire dans l'heure suivant l'administration d'ELIGARD ou dans les 2 semaines suivant la première dose. Demandez **immédiatement** de l'aide médicale en cas de mal de tête grave et soudain, de vomissements ou de changements de votre vision et de votre santé mentale.
- Amincissement des os (ostéoporose). ELIGARD peut augmenter le risque d'ostéoporose et de fractures osseuses. Votre professionnel de la santé surveillera votre risque d'amaigrissement des os et de fractures osseuses pendant le traitement par ELIGARD.

Pourquoi ELIGARD est-il utilisé?

ELIGARD (7,5 mg, 22,5 mg, 30 mg, 45 mg) est utilisé chez les adultes pour le traitement du cancer avancé de la prostate.

Comment ELIGARD agit-il?

ELIGARD appartient à un groupe de médicaments appelés « analogues de l'hormone de libération de la lutéinostimuline » (LH-RH).

Quand ELIGARD est administré régulièrement à des hommes, il réduit la quantité de testostérone produite par les testicules. ELIGARD empêche la croissance des cellules cancéreuses de la prostate, qui ont besoin de testostérone pour se développer. ELIGARD peut réduire les symptômes du cancer avancé de la prostate.

Quels sont les ingrédients dans ELIGARD?

Ingrédient médicinal : acétate de leuprolide

Ingrédients non médicinaux : N-méthyl-2-pyrrolidone; poly (DL-lactide-co-glycolide)

ELIGARD est disponible sous la forme posologique suivante :

Poudre pour solution : 7,5 mg, 22,5 mg, 30 mg

Poudre pour suspension : 45 mg

Ne prenez pas ELIGARD si :

- vous êtes allergique à :
 - l'acétate de leuprolide ou à tout autre ingrédient contenu dans ELIGARD;
 - d'autres médicaments comme ELIGARD (appelés « analogues de l'hormone de libération de la lutéinostimuline [LH-RH]);
- 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.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre ELIGARD, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- si vous avez des antécédents de difficulté à uriner;
- si votre cancer s'est propagé à votre colonne vertébrale ou si vous avez déjà souffert d'une compression de la moelle épinière;
- si vous faites de l'anémie (faible nombre de globules rouges);
- si vous avez des antécédents familiaux d'ostéoporose grave;
- si vous avez une faible densité minérale osseuse;
- si vous prenez des médicaments qui peuvent causer un amincissement des os (comme des corticostéroïdes ou des anticonvulsivants [médicament contre l'épilepsie]);
- si vous consommez de l'alcool ou si vous fumez;
- si vous avez un taux élevé de sucre dans le sang (diabète). ELIGARD peut modifier le taux de sucre dans le sang. Votre professionnel de la santé doit surveiller régulièrement votre taux de sucre dans le sang. Si vous êtes diabétique, vous pourriez devoir mesurer votre taux de sucre dans le sang plus souvent durant le traitement par ELIGARD;

- si vous prenez des médicaments utilisés pour traiter les anomalies du rythme cardiaque, tels que : quinidine, disopyramide, amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide, dronedarone, flécaïnide et propafénone;
- si vous présentez des quantités trop faibles ou trop élevées de minéraux essentiels comme le magnésium, le calcium et le potassium (c'est-à-dire un déséquilibre électrolytique);
- si vous avez des problèmes cardiaques, par exemple :
 - crise cardiaque,
 - insuffisance cardiaque congestive,
 - maladie cardiaque appelée « syndrome du QT long »,
- si vous avez subi un accident vasculaire cérébral;
- si vous avez des antécédents de problèmes ou de tumeurs du cerveau ou de la moelle épinière (système nerveux central);
- si vous avez des antécédents de crises épileptiques, d'épilepsie ou de problèmes de vaisseaux du cerveau;
- si vous prenez des médicaments connus pour provoquer des crises épileptiques, comme le bupropion et les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS).

Autres mises en garde à connaître :

- **Hypogonadisme** : ELIGARD agit en abaissant le taux de testostérone, ce qui peut provoquer un hypogonadisme. Les signes d'un faible taux de testostérone comprennent la perte du désir sexuel et l'impuissance. Ces symptômes peuvent disparaître après la fin de votre traitement. Votre professionnel de la santé doit surveiller régulièrement votre taux de testostérone.
- **Pneumonite interstitielle** : Les produits contenant du leuprolide ont été associés à une inflammation des poumons. Avisez immédiatement votre professionnel de la santé si vous avez de la difficulté à respirer, un essoufflement à tout moment, même au repos, ou une toux sèche.
- **Fertilité** : Votre capacité à devenir enceinte ou à engendrer un enfant peut être réduite pendant le traitement par ELIGARD.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec ELIGARD :

- antiarythmiques (utilisés pour traiter les anomalies du rythme cardiaque) tels que : quinidine, disopyramide, amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide, dronedarone, flécaïnide, propafénone;
- antipsychotiques (utilisés pour traiter les troubles mentaux), tels que : chlorpromazine;
- antidépresseurs (utilisés pour traiter la dépression), tels que : amitriptyline et nortriptyline;
- opiacés, tels que : méthadone;
- antibiotiques (utilisés pour traiter les infections bactériennes), tels que : érythromycine, clarithromycine, azithromycine et moxifloxacine;
- antifongiques (utilisés pour traiter les infections fongiques);
- antipaludéens (utilisés pour traiter le paludisme), tels que : quinine;
- médicaments de la classe des agonistes des récepteurs β 2-adrénergiques (utilisés pour traiter l'asthme), tels que : salbutamol;

- médicaments de la classe des antagonistes des récepteurs 5-HT3 (utilisés pour soulager les nausées et les vomissements), tels que : ondansétron.

Comment prendre ELIGARD :

ELIGARD se présente sous la forme d'un système de seringues pré-connectées dont le contenu doit être mélangé par votre professionnel de la santé immédiatement avant l'administration.

- L'une des seringues est remplie d'une poudre qui est l'ingrédient médicinal (acétate de leuprolide).
- L'autre seringue est remplie d'une solution appelée « système de libération ATRIGEL ».

Une fois le mélange effectué, ELIGARD vous sera administré par votre professionnel de la santé sous la peau (par voie sous-cutanée).

Dose habituelle :

- une injection de 7,5 mg tous les mois
ou
- une injection de 22,5 mg tous les 3 mois
ou
- une injection de 30 mg tous les 4 mois
ou
- une injection de 45 mg tous les 6 mois

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

C'est vous et votre professionnel de la santé qui déciderez du plan de traitement qui convient le mieux à vos besoins. Si votre situation venait à changer, vous et votre professionnel de la santé pourriez devoir réévaluer votre plan de traitement. Votre professionnel de la santé vous aidera alors à choisir le traitement par ELIGARD qui convient le mieux à vos besoins.

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop d'ELIGARD, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Présentez-vous à toutes les visites prévues avec votre professionnel de la santé. Le fait de retarder un rendez-vous de quelques jours ne devrait pas nuire aux bienfaits du traitement. Toutefois, recevoir vos injections à temps est un aspect important du traitement.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à ELIGARD?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez ELIGARD. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires comprennent :

- éruption cutanée ou ecchymoses;
- sensation de fatigue, faiblesse;
- évanouissements;

- nausées, constipation;
- raideurs articulaires ou courbatures et douleurs musculaires;
- réveil pendant la nuit pour uriner;
- perte de cheveux;
- sensation de transpiration pendant la nuit;
- baisse du désir sexuel (libido);
- troubles du sommeil;
- prise de poids;
- sensibilité des seins ou augmentation du volume des seins.
- Réaction cutanée locale : sensation de brûlure ou de piqûre, douleur, rougeur, démangeaisons et/ou gonflement au point d'injection. Ces réactions peuvent disparaître après quelques jours. Si les réactions vous gênent ou ne disparaissent pas, informez-en votre professionnel de la santé.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
COURANTS			
Sensation de tête légère ou étourdissements		X	
Bouffées de chaleur	X		
Ostéoporose (os minces et fragiles) : fractures des os, douleur, douleur au dos qui s'aggrave en position debout ou en marchant		X	
PEU COURANTS			
Présence de sang dans l'urine ou difficulté à uriner		X	
Dépression (humeur triste qui ne s'estompe pas) : difficultés à dormir ou sommeil excessif, changement d'appétit ou de poids, sentiments d'inutilité, de culpabilité, de regret, d'impuissance ou de désespoir, évitement des situations sociales, de la famille, des rencontres et des activités avec les amis, baisse de la libido (désir sexuel) et idées de mort ou de suicide. Si vous avez des antécédents de dépression, votre dépression peut s'aggraver.		X	
Difficulté à uriner qui se prolonge sur une longue période		X	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Sensation de nervosité		X	
Nausées et vomissements qui se prolongent sur une longue période		X	
Engourdissement des membres		X	
Douleur à la poitrine ou à l'abdomen		X	
Douleurs osseuses intenses		X	
Ulcère de la peau (plaie ouverte)		X	
Transpiration abondante		X	
Tachycardie (rythme cardiaque anormalement rapide) : étourdissements, sensation de tête légère, essoufflement, battements de cœur rapides		X	
INCONNUS			
Réactions allergiques : respiration sifflante soudaine et douleur ou serrement à la poitrine; ou enflure des paupières, du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge;			X
Convulsions (crises d'épilepsie) : tremblements incontrôlables avec ou sans perte de conscience		X	
Pneumopathie interstitielle ou fibrose pulmonaire (inflammation des poumons) : apparition d'un essoufflement ou aggravation de l'essoufflement, surtout à l'effort; toux sèche/pneumopathie interstitielle, inflammation des tissus pulmonaires.			X
Apoplexie hypophysaire (saignement ou diminution du débit sanguin dans l'hypophyse) : maux de tête intenses, vomissements, changements de la vision et de la santé mentale		X	
Pseudo-tumeur cérébrale/hypertension			X

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
intracrânienne idiopathique (augmentation de la tension artérielle dans la tête/autour du cerveau) : maux de tête, problèmes oculaires, y compris vision trouble, vision double et baisse de la vue, douleurs oculaires, tintement d'oreilles, étourdissements, nausées			

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou
- Téléphonant sans frais au 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.

Entreposage :

Conserver ELIGARD au réfrigérateur entre 2 et 8 °C. ELIGARD peut être entreposé à température ambiante (15 à 30 °C) dans son emballage d'origine pendant un maximum de 8 semaines avant le mélange et l'administration.

Une fois la reconstitution faite, ELIGARD doit être utilisé dans les 30 minutes. Jeter le mélange s'il n'est pas utilisé dans les 30 minutes.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet d'ELIGARD :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est

disponible sur le site Web de Santé Canada : (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant (www.tolmar.ca), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-844-986-5627.

Le présent dépliant a été rédigé par Tolmar International Ltd.
Dernière révision : 26 janvier 2024

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT PRÉSENTANT UNE PUBERTÉ PRÉCOCE D'ORIGINE CENTRALE

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr ELIGARD®

Acétate de leuprolide pour suspension injectable à libération prolongée

Poudre, 45 mg [6 mois], pour injection sous-cutanée

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **ELIGARD** et lors de chaque renouvellement d'ordonnance. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet d'**ELIGARD**.

Pourquoi ELIGARD est-il utilisé?

ELIGARD (45 mg) est utilisé pour le traitement de la puberté précoce d'origine centrale chez les enfants âgés de 2 ans ou plus.

Comment ELIGARD agit-il?

ELIGARD empêche le cerveau de libérer l'hormone de libération des gonadotrophines (GnRH). Cela permet d'arrêter la progression de la puberté. Au moment où la puberté normale commence, le professionnel de la santé peut arrêter le traitement par ELIGARD.

Quels sont les ingrédients dans ELIGARD?

Ingrédient médicamenteux : acétate de leuprolide

Ingrédients non médicinaux : N-méthyl-2-pyrrolidone; poly (DL-lactide-co-glycolide)

ELIGARD est disponible sous la forme posologique suivante :

Poudre pour suspension : 45 mg

N'utilisez pas ELIGARD si :

- votre enfant est allergique à :
 - l'acétate de leuprolide ou à tout autre ingrédient contenu dans ELIGARD;
 - d'autres médicaments comme ELIGARD (appelés « analogues de l'hormone de libération de la lutéinostimuline [LH-RH]). Cela comprend les réactions allergiques graves (y compris le choc anaphylactique).
- vous êtes enceinte ou pourriez le devenir.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre ELIGARD, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les problèmes de santé de votre enfant, notamment :

- si vous avez des antécédents familiaux d'ostéoporose grave;
- si vous avez une faible densité minérale osseuse;
- si vous prenez des médicaments qui peuvent causer un amincissement des os (comme des corticostéroïdes ou des anticonvulsivants [médicament contre l'épilepsie]);

- si vous consommez de l'alcool ou si vous fumez;
- s'il a des antécédents de problèmes mentaux (psychiatriques);
- s'il a des antécédents de problèmes ou de tumeurs du cerveau ou de la moelle épinière (système nerveux central);
- si vous avez des antécédents de crises épileptiques, d'épilepsie ou de problèmes de vaisseaux du cerveau;
- si vous prenez des médicaments connus pour provoquer des crises épileptiques, comme le bupropion et les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS).

Autres mises en garde à connaître :

- **Ralentissement de la puberté** : ELIGARD peut provoquer une pause ou un ralentissement de la puberté. La puberté reprendra après l'arrêt du traitement par ELIGARD.
- **Symptômes de la puberté** : ELIGARD peut entraîner une aggravation des symptômes de la puberté, comme des saignements vaginaux. Informez votre professionnel de la santé si ces symptômes persistent après le deuxième mois de traitement par ELIGARD.
- **Hypogonadisme** : ELIGARD agit en abaissant la concentration d'hormones sexuelles, ce qui peut provoquer l'hypogonadisme. L'hypogonadisme, appelé aussi déficit gonadotrope, résulte de la faible production ou de l'absence de production d'hormones sexuelles par les gonades. Les gonades (ou glandes sexuelles) sont les ovaires chez la fille et les testicules chez le garçon. Votre professionnel de la santé évaluera régulièrement la concentration d'hormones sexuelles.

Grossesse, allaitement et fertilité (chez les personnes de sexe masculin et féminin) :

- N'utilisez pas ELIGARD si vous êtes enceinte ou pourriez le devenir.
 - ELIGARD peut provoquer une fausse couche ou être dangereux pour l'enfant à naître.
 - Votre professionnel de la santé vous fera passer un test de grossesse avant d'instaurer le traitement par ELIGARD. Ce test doit montrer que vous n'êtes pas enceinte.
 - Vous devez utiliser une méthode de contraception non hormonale pendant le traitement par ELIGARD.
 - Si vous devenez enceinte pendant le traitement, cessez de prendre ELIGARD et parlez-en à votre professionnel de la santé.
- L'emploi d'ELIGARD est déconseillé chez la femme qui allaite.
- Votre capacité à devenir enceinte ou à engendrer un enfant peut être réduite pendant le traitement par ELIGARD.

Examens et tests : Vous aurez régulièrement des rencontres avec votre professionnel de la santé avant votre traitement, pendant le traitement et à la fin du traitement. Il surveillera votre état de santé.

Votre professionnel de la santé devra peut-être changer le plan de traitement de votre enfant selon sa réponse au traitement par ELIGARD.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que prend votre enfant, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec ELIGARD :

- 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 et nortriptyline;
- opiacés, tels que : méthadone;
- antibiotiques (utilisés pour traiter les infections bactériennes), tels que : érythromycine, clarithromycine, azithromycine et moxifloxacine;
- antifongiques (utilisés pour traiter les infections fongiques);
- antipaludéens (utilisés pour traiter le paludisme), tels que : quinine;
- médicaments de la classe des agonistes des récepteurs β_2 -adrénergiques (utilisés pour traiter l'asthme), tels que : salbutamol;
- médicaments de la classe des antagonistes des récepteurs 5-HT₃ (utilisés pour soulager les nausées et les vomissements), tels que : ondansétron.

Comment prendre ELIGARD :

ELIGARD se présente sous la forme d'un système de seringues pré-connectées dont le contenu doit être mélangé par votre professionnel de la santé immédiatement avant l'administration.

- L'une des seringues est remplie d'une poudre qui est l'ingrédient médicinal (acétate de leuprolide).
- L'autre seringue est remplie d'une solution appelée « système de libération ATRIGEL ».

Une fois le mélange effectué, ELIGARD vous sera administré par votre professionnel de la santé sous la peau (par voie sous-cutanée).

Dose habituelle :

- une injection de 45 mg tous les 6 mois

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

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop d'ELIGARD, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Présentez-vous à toutes les visites prévues avec votre professionnel de la santé. Le fait de retarder un rendez-vous de quelques jours ne devrait pas nuire aux bienfaits du traitement. Toutefois, recevoir vos injections à temps est un aspect important du traitement. Si vous oubliez une dose prévue, votre enfant peut recommencer à présenter des signes de puberté.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à ELIGARD?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez ELIGARD. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires comprennent :

- symptômes du rhume : congestion nasale, écoulement nasal, maux de gorge;
- toux grasse, toux, essoufflement soudain ou respiration sifflante;
- nez bouché, écoulement nasal, pression faciale, douleur ou pression dans les oreilles et les dents;
- douleurs abdominales, nausées, vomissements, constipation, fièvre;
- maux de tête;
- forte sensation de chaleur et transpiration soudaines;
- perte ou gain de poids;
- diminution de l'appétit;
- sensation de fatigue, faiblesse;
- raideur des articulations, douleurs musculaires, spasmes ou douleurs;
- troubles du sommeil.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
COURANTS			
Pensées et comportements anormaux : pleurs, irritabilité, agitation, colère, comportement plus agressif que la normale		X	
Bouffées de chaleur	X		
Ostéoporose (os minces et fragiles) : fractures des os, douleur, douleur au dos qui s'aggrave en position debout ou en marchant		X	
Réactions cutanées, y compris réactions au point d'injection : sensation de brûlure et de piquûre, douleur, rougeur, éruption cutanée, démangeaisons et/ou enflure, sensibilité de la peau à la lumière du soleil	X		
PEU COURANTS			

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Gonflement anormal des membres		X	
Douleurs osseuses intenses		X	
Douleur intense à la poitrine		X	
INCONNUS			
Réactions allergiques : respiration sifflante soudaine et douleur ou serrement à la poitrine; ou enflure des paupières, du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge; éruption cutanée.			X
Convulsions (crises d'épilepsie) : tremblements incontrôlables avec ou sans perte de conscience.		X	
Dépression (humeur triste qui ne s'estompe pas) : difficultés à dormir ou sommeil excessif, changement d'appétit ou de poids, sentiments d'inutilité, de culpabilité, de regret, d'impuissance ou de désespoir, évitement des situations sociales, de la famille, des rencontres et des activités avec les amis, baisse de la libido (désir sexuel) et idées de mort ou de suicide. Si vous avez des antécédents de dépression, votre dépression peut s'aggraver.		X	
Diabète : les symptômes comprennent une soif, une miction ou une faim excessive, une perte de poids inexplicable, une mauvaise cicatrisation des plaies et des infections.		X	
Pseudo-tumeur cérébrale/hypertension intracrânienne idiopathique			X

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
(affection caractérisée par une augmentation de la tension artérielle dans la tête/le cerveau) : maux de tête, problèmes oculaires, y compris vision trouble, vision double et baisse de la vue, douleurs oculaires, tintement d'oreilles, étourdissements, nausées			
Puberté, augmentation de la concentration d'hormones (après 2 mois de traitement par ELIGARD) : saignements vaginaux, gonflement des seins		X	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou
- Téléphonant sans frais au 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.

Entreposage :

Conserver ELIGARD au réfrigérateur entre 2 et 8 °C. ELIGARD peut être entreposé à température ambiante (15 à 30 °C) dans son emballage d'origine pendant un maximum de 8 semaines avant le mélange et l'administration.

Une fois la reconstitution faite, ELIGARD doit être utilisé dans les 30 minutes. Jeter le mélange s'il n'est pas utilisé dans les 30 minutes.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet d'ELIGARD :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada : (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant (www.tolmar.ca), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-844-986-5627.

Le présent dépliant a été rédigé par Tolmar International Ltd.

Dernière révision : 26 janvier 2024

MODE D'EMPLOI

Pr**ELIGARD**[®]

Acétate de leuprolide pour suspension injectable à libération prolongée

Poudre, 7,5 mg [1 mois], 22,5 mg [3 mois], 30 mg [4 mois] et 45 mg [6 mois], pour injection sous-cutanée

Suivre les instructions détaillées ci-dessous pour vous assurer de préparer correctement **ELIGARD** avant de l'administrer.

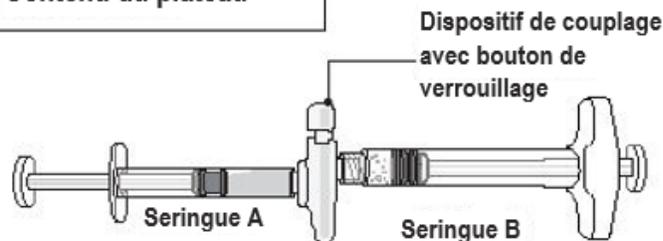
IMPORTANT :

- Utiliser une technique aseptique tout au long de la procédure.
- Le port de gants est recommandé pendant le mélange et l'administration du produit.
- Laisser le produit atteindre la température ambiante en le retirant du réfrigérateur au moins 30 minutes avant de le mélanger.
- Le produit doit être administré par injection sous-cutanée seulement.
- Une fois le mélange fait, le produit doit être administré dans les 30 minutes ou être jeté.

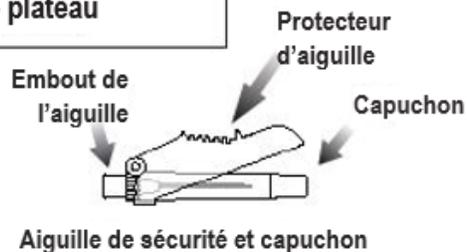
Étape 1

Sur une surface propre, ouvrir le plateau en tirant le coin de la feuille d'aluminium et retirer le contenu. Jeter le sachet dessiccant. Retirer l'assemblage de seringues préconnectées du plateau. Ouvrir l'emballage de l'aiguille de sécurité stérile en détachant la languette de papier. **Remarque :** La seringue A et la seringue B ne devraient pas être déjà alignées. Le produit ne doit être administré qu'avec l'aiguille de sécurité stérile avec laquelle il est emballé.

Contenu du plateau



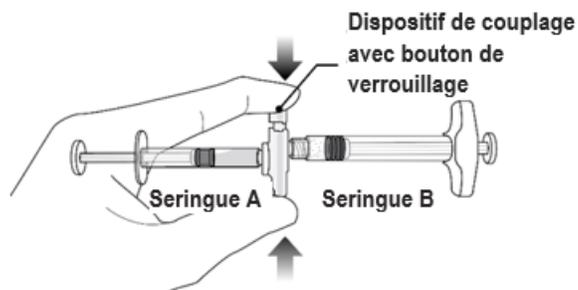
Sous le plateau



Étape 2

Saisir le bouton de verrouillage du dispositif de couplage avec le doigt et le pouce, et appuyer jusqu'à ce qu'un déclic se fasse entendre. Les 2 seringues seront alignées.

Ne pas plier l'assemblage de seringues préconnectées.

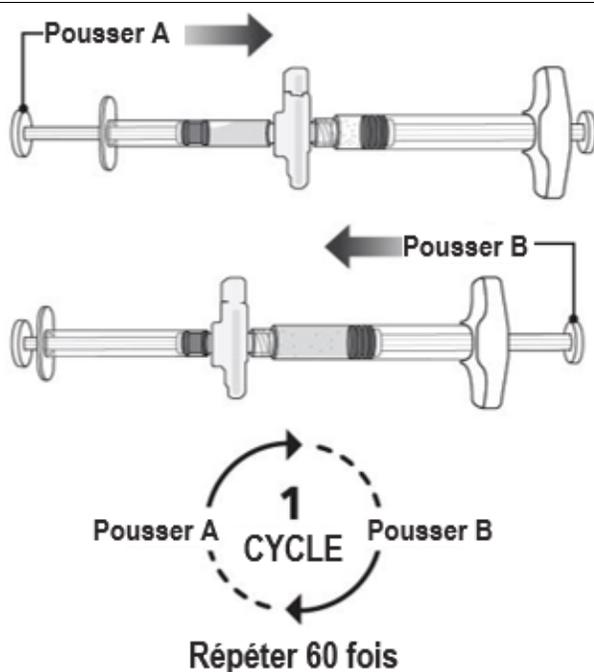


Étape 3

En tenant les seringues en position horizontale, transférer **d'abord** le contenu liquide de la seringue A dans la seringue B contenant la poudre d'acétate de leuprolide. **Bien mélanger le produit en effectuant 60 cycles en poussant le contenu en alternance dans les 2 seringues afin d'obtenir une suspension homogène visqueuse.**

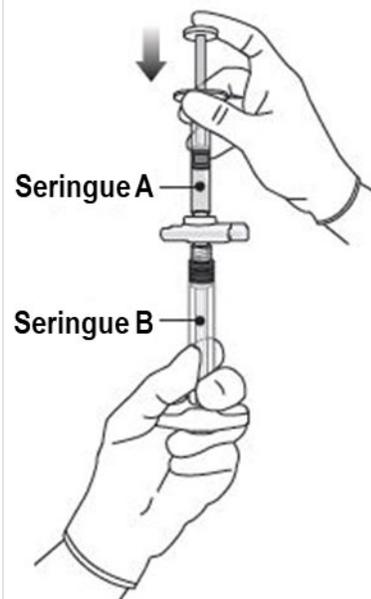
- **Un cycle complet correspond à une pression sur le piston de la seringue A et une pression sur le piston de la seringue B.**
- Une fois bien mélangée, la suspension visqueuse est de couleur havane clair à havane (ELIGARD 7,5 mg) ou est incolore à jaune pâle (ELIGARD 22,5 mg, 30 mg et 45 mg).

Remarque : On doit mélanger le produit de la manière prescrite. On NE PEUT PAS obtenir un bon mélange simplement en agitant les seringues. Ne pas plier.



Étape 4

Après le mélange, placer les seringues en position verticale, la seringue B (seringue large) en bas. Les seringues doivent demeurer solidement attachées l'une à l'autre. Transférer toute la solution ou la suspension dans la seringue B en appuyant sur le piston de la seringue A et en tirant légèrement sur le piston de la seringue B.

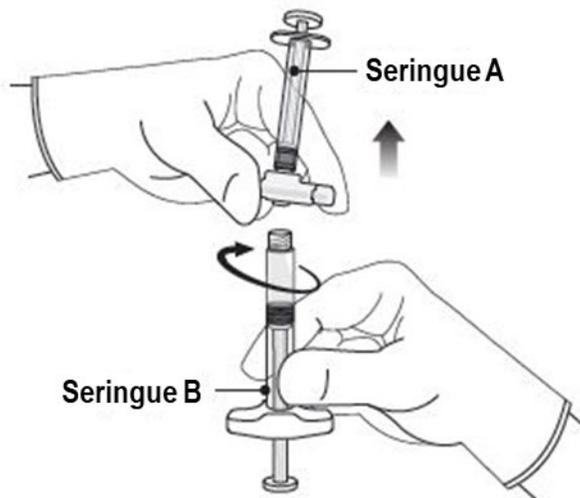


Étape 5

Tout en veillant à ce que le piston de la seringue A soit complètement enfoncé, tenir le dispositif de couplage et dévisser la seringue B pour détacher la seringue B du dispositif de couplage. La seringue A reste fixée au dispositif de couplage.

Remarque : Il reste des petites bulles d'air dans la solution ou la suspension, mais c'est acceptable.

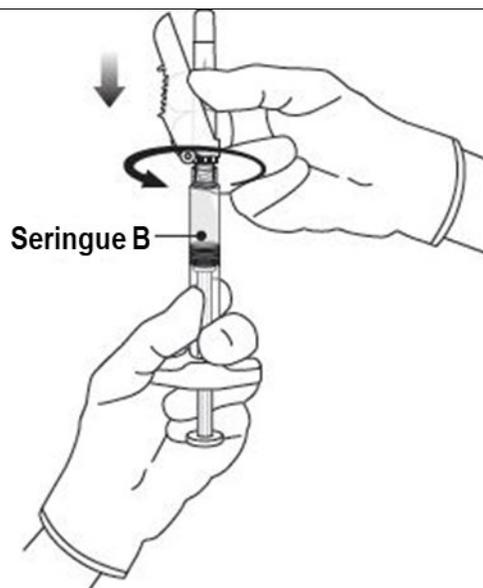
Ne pas éliminer les bulles d'air de la seringue B pour éviter toute perte de produit.



Étape 6

Continuer à tenir la seringue B en position verticale, l'extrémité ouverte en haut. Retenir le piston blanc de la seringue B pour éviter la perte de produit, puis fixer l'aiguille de sécurité avec le capuchon. Visser délicatement dans le sens des aiguilles d'une montre d'environ trois quarts de tour, jusqu'à ce que l'aiguille de sécurité et le capuchon soient bien fixés.

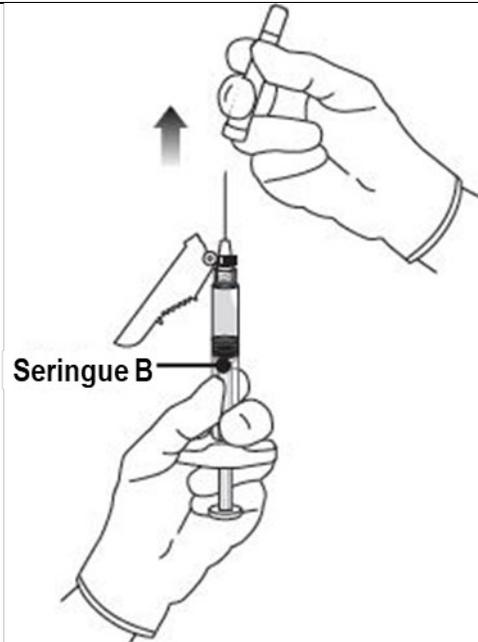
Ne pas trop serrer, car cela pourrait endommager l'embout de l'aiguille et ainsi provoquer une fuite de liquide durant l'injection. Le protecteur d'aiguille pourrait également être endommagé si l'aiguille de sécurité et le capuchon sont vissés avec trop de force.



Étape 7

Retirer le protecteur d'aiguille en le déplaçant vers la seringue.

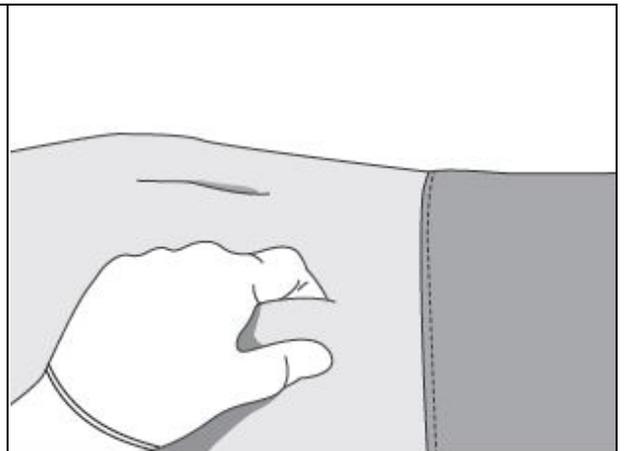
Retirer le capuchon juste avant l'administration.

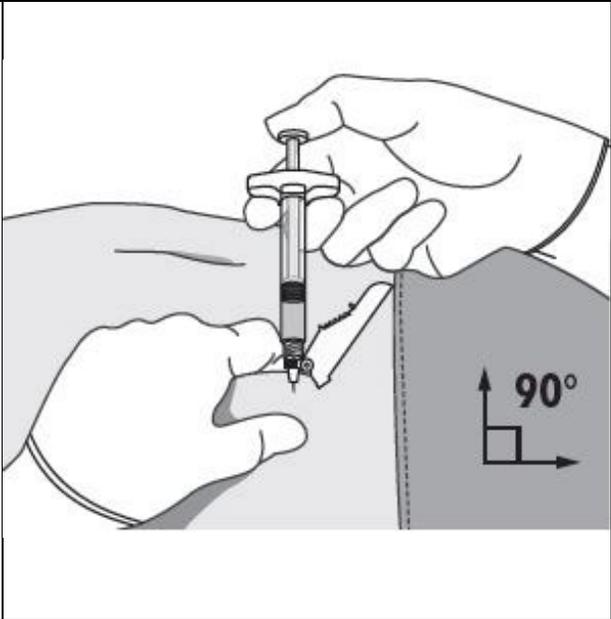
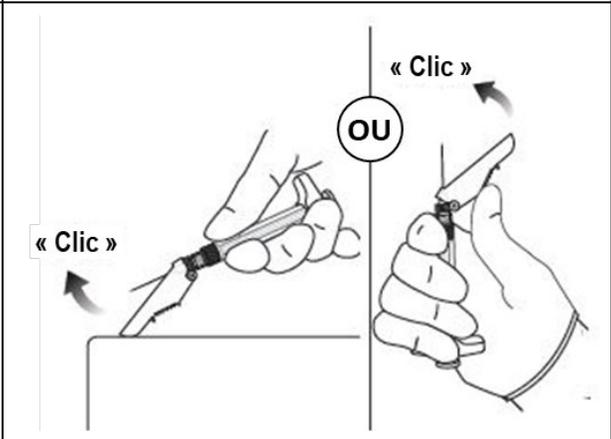


Remarque : NE PAS utiliser le produit si l'embout de l'aiguille semble endommagé ni en cas de fuite. Il NE FAUT PAS remplacer l'aiguille de sécurité et le capuchon endommagés ni injecter le médicament. Si l'embout de l'aiguille est endommagé, utiliser une nouvelle boîte d'ELIGARD.

Suivre les instructions détaillées ci-dessous pour vous assurer d'administrer correctement ELIGARD :

1. Choisir un point d'injection sur l'abdomen, le haut d'une fesse ou un autre endroit comportant une quantité suffisante de tissu sous-cutané qui est exempt de pigmentation excessive, de nodule, de lésion ou de poils.
2. Nettoyer la zone d'injection avec un tampon imbibé d'alcool (non inclus).
3. Entre le pouce et l'index de la main, saisir un pli de peau autour du point choisi pour l'injection.



<p>4. Avec la main dominante, insérer rapidement l'aiguille dans le pli à un angle de 90°. La profondeur d'insertion dépend de la quantité de tissu sous-cutané du pli et de son épaisseur, en plus de la longueur de l'aiguille. Une fois l'aiguille insérée, relâcher le pli de peau.</p> <p>5. Injecter le médicament par une pression lente et constante sur le piston, jusqu'à ce que la seringue soit vide.</p> <p>S'assurer que tout le médicament a été injecté avant de retirer l'aiguille.</p> <p>6. Retirer rapidement l'aiguille selon le même angle de 90° qu'à l'insertion.</p>	
<p>7. Immédiatement après le retrait de l'aiguille, couvrir complètement l'aiguille en poussant le protecteur d'aiguille avec un doigt, un pouce ou une surface plane jusqu'à ce qu'il se verrouille.</p> <p>8. Un « clic » audible et tactile confirme que le protecteur d'aiguille est verrouillé.</p> <p>9. Vérifier que le protecteur d'aiguille est complètement engagé. Jeter tous les composants en les plaçant dans un contenant sécuritaire approprié.</p>	

Le présent dépliant a été rédigé par Tolmar International Ltd.
Dernière révision : 26 janvier 2024