

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ELIGARD 45 mg, poudre et solvant pour solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Une seringue pré-remplie de poudre pour solution injectable contient 45 mg d'acétate de leuproréline, correspondant à 41,7 mg de leuproréline.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour solution injectable.

Poudre (seringue B) :

Seringue pré-remplie avec une poudre blanche à blanc cassé.

Solvant (seringue A) :

Seringue pré-remplie avec une solution limpide, incolore à jaune pâle.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

ELIGARD 45 mg est indiqué pour le traitement du cancer de la prostate hormono-dépendant à un stade avancé et en association avec la radiothérapie dans le traitement du cancer de la prostate localisé à haut risque et localement avancé hormono-dépendant.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Homme adulte

ELIGARD 45 mg doit être administré sous la responsabilité d'un professionnel de santé ayant les compétences nécessaires pour surveiller la réponse au traitement.

ELIGARD 45 mg est administré une fois tous les six mois, en injection sous-cutanée unique. La solution injectée forme un dépôt médicamenteux solide et assure une libération continue d'acétate de leuproréline pendant six mois.

En règle générale, le traitement du cancer avancé de la prostate par ELIGARD 45 mg doit être poursuivi à long terme et ne doit pas être interrompu en cas de rémission ou d'amélioration.

ELIGARD 45 mg peut être utilisé en traitement néoadjuvant ou adjuvant en association avec la radiothérapie dans le cancer de la prostate localisé à haut risque et localement avancé.

La réponse au traitement par ELIGARD 45 mg doit être surveillée en procédant à des examens cliniques et à l'analyse des taux sériques de l'antigène spécifique de la prostate (PSA). Des études cliniques ont montré que la testostéronémie augmentait au cours des 3 premiers jours de traitement chez la plupart des patients non orchidectomisés et diminuait ensuite en 3 à 4 semaines pour atteindre des valeurs inférieures aux taux de castration médicale. Une fois atteints, ces taux se maintiennent aussi longtemps que le traitement est poursuivi (remontées transitoires de testostérone < 1 %). Dans le cas où la réponse d'un patient paraît être sub-optimale, il faut s'assurer que la testostéronémie a atteint des taux de castration ou qu'elle se maintient à ces taux. Un manque d'efficacité pouvant survenir du fait d'une mauvaise préparation, reconstitution ou administration, un dosage de la testostéronémie doit être réalisé en cas d'erreur de manipulation suspectée ou avérée (voir rubrique 4.4).

Chez les patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration n'ayant pas subi de castration chirurgicale, recevant un traitement par agoniste de la GnRH, tel que la leuproréline, et éligibles à un traitement à base d'inhibiteurs de la synthèse des androgènes ou

d'inhibiteurs des récepteurs aux androgènes, le traitement par agoniste de la GnRH peut être poursuivi.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'ELIGARD 45 mg chez les enfants âgés de 0 à 18 ans n'ont pas été établies (voir rubrique 4.3).

Populations particulières de patients

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

Mode d'administration

ELIGARD 45 mg doit être préparé, reconstitué et administré uniquement par un professionnel de santé ayant pris connaissance des instructions relatives aux étapes de reconstitution et d'administration. Les instructions de reconstitution et d'administration doivent être strictement respectées (voir les rubriques 4.4 et 6.6). En cas de préparation inadéquate du produit, ce dernier ne doit pas être administré.

Le contenu des deux seringues stériles pré-remplies doit être mélangé juste avant l'administration d'ELIGARD 45 mg par injection sous-cutanée.

Au vu des données chez l'animal, une injection intra-artérielle ou intraveineuse doit absolument être évitée.

Comme pour les autres médicaments administrés par injection sous-cutanée, il est recommandé de changer régulièrement de site d'injection.

4.3. Contre-indications

ELIGARD 45 mg est contre-indiqué chez les femmes et les enfants.

Hypersensibilité à l'acétate de leuproréline, aux autres agonistes de la GnRH ou à l'un des excipients listés dans la rubrique 6.1.

Chez les patients ayant déjà subi une orchidectomie (comme avec les autres agonistes de la GnRH, ELIGARD 45 mg n'entraîne pas de diminution additionnelle du taux de testostérone sérique en cas de castration chirurgicale).

ELIGARD 45 mg ne doit pas être utilisé en monothérapie chez les patients atteints de cancer de la prostate avec compression médullaire ou métastases vertébrales (voir rubrique 4.4).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Reconstitution correcte du médicament : Des cas d'erreur de manipulation pouvant se produire à n'importe quelle étape du processus de préparation et pouvant conduire à un manque d'efficacité ont été rapportés. Les instructions de reconstitution et d'administration doivent être strictement respectées (voir la rubrique 6.6). En cas d'erreur de manipulation suspectée ou avérée, le patient doit faire l'objet d'une surveillance adéquate (voir la rubrique 4.2).

Un traitement par suppression androgénique peut allonger l'intervalle QT.

Chez les patients présentant des antécédents ou des facteurs de risques de l'allongement de l'intervalle QT, et chez les patients recevant de manière concomitante des médicaments susceptibles d'allonger l'intervalle QT (voir rubrique 4.5), les médecins doivent évaluer le rapport bénéfice / risque en prenant en compte le risque potentiel de torsades de pointes avant l'initiation du traitement par Eligard 45 mg.

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

Élévation transitoire du taux de testostérone : L'acétate de leuproréline, comme les autres agonistes de la GnRH, entraîne une élévation transitoire des concentrations sériques de testostérone, de dihydrotestostérone et des phosphatases acides pendant la première semaine de traitement. Les patients peuvent présenter une aggravation des symptômes ou voir apparaître de nouveaux

symptômes tels que douleurs osseuses, neuropathie, hématurie, obstruction urétérale ou vésicale (voir rubrique 4.8). Ces symptômes disparaissent habituellement à la poursuite du traitement.

L'administration associée d'un anti-androgène approprié doit être envisagée en commençant 3 jours avant le traitement par leuproréline et en poursuivant pendant les deux à trois premières semaines de traitement. Il a été observé que ces modalités permettent de prévenir les conséquences d'une augmentation initiale de testostérone sérique.

Après castration chirurgicale, ELIGARD 45 mg n'entraîne pas de diminution supplémentaire de la testostéronémie chez les sujets masculins.

Densité osseuse : Une diminution de la densité osseuse a été rapportée dans la littérature médicale chez les hommes ayant subi une orchidectomie ou ayant été traités par un agoniste de la GnRH (voir rubrique 4.8).

Le traitement anti-androgène augmente de façon significative le risque de fractures secondaires à une ostéoporose. Il n'existe qu'un nombre limité de données à ce sujet. Des fractures secondaires à une ostéoporose ont été observées chez 5% des patients après 22 mois de traitement pharmacologique de privation androgénique et chez 4% des patients après 5 à 10 ans de traitement. Le risque de fractures d'origine ostéoporotique est généralement plus élevé que le risque de fractures pathologiques. En dehors d'un déficit prolongé en testostérone, un âge avancé, le tabagisme et la consommation de boissons alcoolisées, l'obésité et le manque d'exercice physique peuvent aussi favoriser le développement d'une ostéoporose.

Apoplexie pituitaire : Lors de la surveillance après la commercialisation, de rares cas d'apoplexie pituitaire (un syndrome clinique secondaire à un infarctus de la glande pituitaire) ont été rapportés après l'administration d'agonistes de la GnRH, la majorité survenant dans les 2 semaines suivant la première administration, et certaines dans la première heure. Dans ces cas, l'apoplexie pituitaire s'est manifestée sous la forme d'une céphalée soudaine, de vomissements, de troubles de la vision, d'ophtalmoplégie, d'un état mental altéré, et parfois d'un collapsus cardiovasculaire. Une prise en charge médicale immédiate est requise.

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

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

Hypertension intracrânienne idiopathique : Des cas d'hypertension intracrânienne idiopathique (méningite séreuse) ont été rapportés chez des patients recevant de la leuproréline. Les patients doivent être avertis de la possibilité de signes et symptômes d'hypertension intracrânienne idiopathique, notamment des céphalées sévères ou récurrentes, de troubles visuels et d'acouphènes. En présence d'une hypertension intracrânienne idiopathique, l'interruption du traitement par leuproréline doit être envisagée.

Autres événements : Des cas d'obstruction urétérale et de compression médullaire susceptibles d'entraîner une paralysie avec ou sans complications fatales, ont été rapportés avec les agonistes de la GnRH. L'apparition d'une compression médullaire ou d'une insuffisance rénale impose l'instauration d'un traitement standard de ces complications.

Les patients ayant des métastases vertébrales et/ou cérébrales ainsi que les patients ayant une obstruction des voies urinaires devront être étroitement surveillés pendant les premières semaines de traitement.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude pharmacocinétique d'interaction médicamenteuse n'a été réalisée avec ELIGARD 45 mg. Il n'existe aucune description d'éventuelles interactions de l'acétate de leuproréline avec d'autres médicaments.

Le traitement par suppression androgénique étant susceptible d'allonger l'intervalle QT, l'utilisation concomitante d'Eligard 45 mg avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT, ou des médicaments capables d'induire des torsades de pointes tels que les antiarythmiques de classe IA

(par exemple quinidine, disopyramide) ou de classe III (par exemple amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide), la méthadone, la moxifloxacine, les antipsychotiques, etc. doit être évaluée avec précaution (voir rubrique 4.4).

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Sans objet du fait qu'ELIGARD 45 mg est contre-indiqué chez les femmes.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets d'ELIGARD 45 mg sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

La fatigue, les vertiges et les troubles de la vision étant des effets indésirables possibles du traitement ou la conséquence de la maladie sous-jacente, l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines peut être altérée.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables observés avec ELIGARD 45 mg sont principalement dus à l'action pharmacologique spécifique de l'acétate de leuproréline, à savoir élévations et diminutions des taux de certaines hormones circulantes. Les réactions indésirables les plus fréquemment rapportées sont des bouffées de chaleur, un malaise, des nausées et une fatigue ainsi qu'une irritation locale transitoire au niveau du point d'injection. Des bouffées de chaleur légères à modérées apparaissent chez 58% des patients environ.

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été rapportés au cours des essais cliniques réalisés chez des patients atteints d'un carcinome prostatique à un stade avancé traités par ELIGARD 45 mg. Les effets indésirables sont classés, par fréquence : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) et très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1 : Effets indésirables dans les études cliniques avec Eligard	
Infections et infestations	
Fréquent	rhino-pharyngite.
Peu fréquent	infection des voies urinaires, infection cutanée locale.
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Peu fréquent	diabète sucré aggravé.
Affections psychiatriques	
Peu fréquent	rêves anormaux, dépression, diminution de la libido.
Affections du système nerveux	
Peu fréquent	sensation vertigineuse, céphalées, hypoesthésie, insomnie, troubles de l'odorat et du goût, vertiges.
Rare	mouvements anormaux et involontaires.
Fréquence indéterminées	hypertension intracrânienne idiopathique (méningite séreuse) (voir rubrique 4.4).
Affections cardiaques	
Fréquence indéterminée	allongement de l'intervalle QT (voir rubriques 4.4 et 4.5)
Affections vasculaires	
Très fréquent	bouffées de chaleur.
Peu fréquent	hypertension, hypotension.
Rare	syncope, collapsus.
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	

Tableau 1 : Effets indésirables dans les études cliniques avec Eligard	
Peu fréquent	rhinorrhée, dyspnée.
Fréquence indéterminée	pneumopathie interstitielle.
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	nausées, diarrhée, gastro-entérite/colite.
Peu fréquent	constipation, bouche sèche, dyspepsie, vomissements.
Rare	flatulence, éructation.
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	ecchymoses, érythème.
Fréquent	prurit, sudation nocturne.
Peu fréquent	sueur froide, hypersudation.
Rare	alopécie, éruption cutanée.
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Fréquent	arthralgie, douleur des membres, myalgie, rigidité, asthénie.
Peu fréquent	dorsalgie, crampes musculaires.
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquent	fréquence de miction diminuée, miction difficile, dysurie, nycturie, oligurie.
Peu fréquent	spasmes de la vessie, hématurie, aggravation de la fréquence urinaire, rétention urinaire.
Affections des organes de reproduction et du sein	
Fréquent	sensibilité mammaire, atrophie testiculaire, douleur testiculaire, stérilité, hypertrophie mammaire, dysfonction érectile, , diminution de la taille du pénis.
Peu fréquent	gynécomastie, impuissance, troubles testiculaires.
Rare	douleur mammaire.
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	fatigue, brûlure au site d'injection, paresthésie au site d'injection.
Fréquent	malaise, douleur au site d'injection, hématome au site d'injection, picotements douloureux au site d'injection.
Peu fréquent	prurit au site d'injection, induration au site d'injection, léthargie, douleur, fièvre.
Rare	ulcération au site d'injection.
Très rare	nécrose au site d'injection.
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquent	perturbations hématologiques, anémie.
Investigations	
Fréquent	augmentation de la créatinine phosphokinase sanguine, prolongation du temps de coagulation.
Peu fréquent	augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation des triglycérides sanguins, augmentation du temps de prothrombine, prise de poids.

D'autres effets indésirables ont été rapportés en général dans le cas d'un traitement par l'acétate de leuproréline, incluant œdème périphérique, embolie pulmonaire, palpitations, myalgie, faiblesse

musculaire, une altération de la sensation cutanée, frissons, éruption cutanée, amnésie et troubles de la vision. Une atrophie musculaire a été observée lors de l'utilisation prolongée de médicaments appartenant à cette classe pharmacologique. Un infarctus d'une apoplexie pituitaire pré-existante a été rarement décrite après administration d'un traitement par agoniste de la GnRH qu'il soit à action immédiate ou prolongée. De rares cas de leucopénie et de thrombopénie ont été signalés. Des modifications de la tolérance au glucose ont été rapportées.

Des convulsions ont été rapportées suite à l'administration d'un agoniste/analogue de la GnRH (voir rubrique 4.4).

Les événements indésirables locaux rapportés après injection d'ELIGARD 45 mg sont similaires à ceux associés à des produits similaires injectés par voie sous-cutanée.

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

De rares cas de réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes ont été rapportés après l'administration d'un agoniste/analogue de la GnRH.

Variations de la densité osseuse

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

Exacerbation des signes et symptômes de la maladie

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

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : <https://signalement.social-sante.gouv.fr>

4.9. Surdosage

L'emploi abusif et le surdosage volontaire avec ELIGARD 45 mg sont peu probables. Aucun cas d'emploi abusif ou de surdosage n'a été rapporté en pratique clinique avec l'acétate de leuproréline, mais si une exposition excessive se produisait, la surveillance du patient et l'administration d'un traitement symptomatique adjuvant sont recommandées.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Analogues de l'hormone entraînant la libération de gonadotrophine, code ATC : L02A E02.

L'acétate de leuproréline est un nonapeptide de synthèse, agoniste de l'hormone naturelle de libération des gonadotrophines (GnRH) qui, en cas d'administration prolongée, entraîne une inhibition de la sécrétion des gonadotrophines hypophysaires et une suppression de la synthèse des stéroïdes testiculaires chez l'homme. Cet effet est réversible à l'arrêt du traitement médicamenteux. Cependant, l'agoniste possède une action plus puissante que l'hormone naturelle et le temps nécessaire pour restaurer les taux de testostérone peut varier selon les patients.

L'administration d'acétate de leuproréline entraîne une élévation initiale des taux circulants d'hormones lutéinisantes (LH) et d'hormones de stimulation folliculaire (FSH), responsables d'une élévation transitoire chez l'homme des concentrations de stéroïdes d'origine gonadique, testostérone et dihydrotestostérone. L'administration continue d'acétate de leuproréline entraîne une diminution des taux de LH et de FSH. Chez l'homme, la testostérone diminue en dessous du seuil de castration (\leq à 50 ng/dL). Ces diminutions apparaissent trois à quatre semaines après l'instauration du

traitement. Les taux moyens de testostérone à six mois sont 10,4 (\pm 0,53) ng/dL, comparables aux taux observés après orchidectomie bilatérale. Tous les patients qui ont reçu la dose complète de 45 mg de leuproréline dans l'étude clinique pivot a atteint des taux de castration à 4 semaines. Chez la grande majorité des patients, les taux de testostérone étaient inférieurs à 20 ng/dL : le bénéfice clinique de ces taux faibles n'a pas encore été établi. Les taux de PSA ont diminué de 97% en six mois.

Des études à long terme ont montré que la poursuite du traitement maintenait la testostéronémie à des valeurs inférieures au seuil de castration pendant une période allant jusqu'à sept ans, et probablement indéfiniment.

La taille de la tumeur n'a pas été mesurée directement pendant le programme d'étude clinique, mais on a observé une réponse tumorale bénéfique indirecte comme l'indique une réduction de 97% du taux moyen du PSA avec ELIGARD 45 mg.

Un essai clinique de phase III randomisé a été mené chez 970 patients présentant un cancer de la prostate localement avancé (principalement de stades T2c à T4, avec quelques patients de stade T1c à T2b présentant une adénopathie régionale), dont 483 ont suivi un traitement par suppression androgénique de courte durée (6 mois) en association avec une radiothérapie et 487 un traitement par suppression androgénique prolongé (3 ans) en association avec une radiothérapie. Une analyse de non-infériorité a été effectuée pour comparer le traitement hormonal concomitant et adjuvant par un agoniste de la GnRH (triptoréline ou goséréline) de courte durée et de longue durée. Le taux de mortalité globale à 5 ans était respectivement de 19,0 % et 15,2 % dans les groupes de traitement de courte durée et de longue durée. Le Hazard Ratio observé de 1,42 avec une limite supérieure de 1,79 de l'IC à 95,71 % unilatéral ou de 1,09 de l'IC à 95,71 % bilatéral ; 1,85 ($p = 0,65$ pour la non-infériorité) montre que l'association de la radiothérapie et d'un traitement par suppression androgénique de 6 mois induit une survie inférieure par rapport à la radiothérapie associée à un traitement par suppression androgénique de 3 ans. La survie globale à 5 ans est respectivement de 84,8 % et 81,0 % avec le traitement de longue durée et le traitement de courte durée. La qualité de vie globale évaluée à l'aide du questionnaire QLQ-C30 n'était pas significativement différente entre les deux groupes ($p = 0,37$). Les résultats sont dus principalement à la population de patients présentant des tumeurs localement avancées.

Les arguments étayant l'indication dans le cancer de la prostate localisé à haut risque sont basés sur des études publiées relatives à l'association de la radiothérapie et d'analogues de la GnRH, dont l'acétate de leuproréline. Les données cliniques de cinq études publiées ont été analysées (EORTC 22863, RTOG 85-31, RTOG 92-02, RTOG 8610 et D'Amico et al., JAMA, 2004), elles démontrent toutes un bénéfice de l'association d'un analogue de la GnRH avec la radiothérapie. Il n'était pas possible de distinguer clairement dans les études publiées les populations étudiées respectives pour les indications dans le cancer de la prostate localement avancé et dans le cancer de la prostate localisé à haut risque.

Les données cliniques ont montré qu'une radiothérapie suivie d'un traitement par suppression androgénique de 3 ans est préférable à une radiothérapie suivie d'un traitement par suppression androgénique de 6 mois.

Chez les patients présentant un cancer de stade T3 à T4 qui reçoivent une radiothérapie, la durée du traitement par suppression androgénique préconisée dans les recommandations médicales est de 2 à 3 ans.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Chez les patients atteints d'un cancer avancé de la prostate, les concentrations sériques moyennes de leuproréline augmentent après l'injection initiale et atteignent 82 ng/mL après 4,4 heures (C_{max}). Après l'augmentation initiale survenant après chaque injection (phase plateau observée après chaque injection du 3^{ème} au 168^{ème} jour), les concentrations sériques restent relativement constantes (0,2 – 2 ng/mL). Il n'existe aucun signe d'accumulation lors de l'administration de doses répétées.

Distribution

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

Élimination

Chez des volontaires sains de sexe masculin, l'administration intraveineuse en bolus de 1 mg d'acétate de leuproréline a entraîné une clairance systémique moyenne de 8,34 L/h, avec une demi-vie d'élimination terminale d'environ 3 heures selon un modèle à deux compartiments.

Aucune étude d'excrétion du médicament n'a été réalisée avec ELIGARD 45 mg.

Aucune étude sur le métabolisme d'ELIGARD 45 mg n'a été réalisée.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les études pré-cliniques avec l'acétate de leuproréline ont montré des effets sur le système de reproduction des deux sexes, effets attendus compte-tenu du profil pharmacologique connu. Ces effets se sont révélés réversibles après l'arrêt du traitement et une période appropriée de régénération. L'acétate de leuproréline n'a pas révélé d'activité tératogène. Une embryotoxicité/létalité a été observée chez le lapin, liée aux effets pharmacologiques de l'acétate de leuproréline sur l'appareil reproducteur.

Des études de cancérogénicité ont été réalisées chez le rat et la souris pendant 24 mois. Chez le rat, une augmentation dose-dépendante des apoplexies pituitaires a été observée après administration sous-cutanée aux doses de 0,6 à 4 mg/kg/ jour. Aucun effet de ce type n'a été observé chez la souris.

L'acétate de leuproréline et la formulation 1 mois ELIGARD 7,5 mg ne se sont pas révélés mutagènes lors de tests réalisés *in vitro* et *in vivo*.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Solvant (seringue A) : Poly (D, L-lactide co-glycolide) (15:85)

N-méthylpyrrolidone

Poudre (seringue B) : Aucun excipient

6.2. Incompatibilités

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

6.3. Durée de conservation

2 ans.

Une fois que le produit a été sorti du réfrigérateur, il peut être conservé dans l'emballage d'origine à température ambiante (ne dépassant pas 25 °C) pendant 4 semaines maximum.

Après première ouverture du plateau, la poudre et le solvant pour solution injectable doivent être immédiatement utilisés pour reconstituer le médicament et l'administrer au patient.

Une fois reconstitué : administrer le produit immédiatement, la viscosité de la solution augmentant avec le temps.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

Ce produit doit être à température ambiante avant l'injection. Le sortir du réfrigérateur environ 30 minutes avant utilisation. Une fois sorti du réfrigérateur, le produit peut être conservé dans son emballage d'origine à température ambiante (ne dépassant pas 25°C) pendant 4 semaines maximum.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Un système de seringues pré-connectées composé de :

- une seringue en copolymère d'oléfine cyclique pré-remplie contenant la poudre (seringue B)
- une seringue en polypropylène pré-remplie contenant le solvant (seringue A)
- un connecteur avec un bouton de verrouillage pour les seringues A et B.

La seringue A possède un piston dont l'extrémité est en caoutchouc thermoplastique. L'extrémité du piston de la seringue B est composée de caoutchouc chlorobutyle.

Les présentations suivantes sont disponibles :

- Un kit contenant un plateau thermoformé et une aiguille stérile 18 gauge, dans une boîte en carton. Le plateau contient un système de seringues pré-connectées et un sachet de dessiccant.
- Une boîte grand modèle contenant 2 systèmes de seringues pré-connectées.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

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

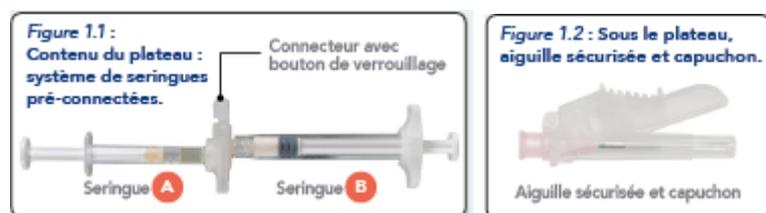
Merci de préparer en premier le patient pour l'injection, puis la préparation du produit, en suivant les instructions ci-dessous. En cas de préparation inadéquate du produit, ce dernier ne doit pas être administré, puisqu'un manque d'efficacité clinique peut survenir du fait d'une reconstitution incorrecte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

Etape 1 :

Sur un plan de travail propre, ouvrir le plateau en retirant la feuille d'aluminium par le coin pour retirer le contenu. Jeter le sachet de dessiccant.

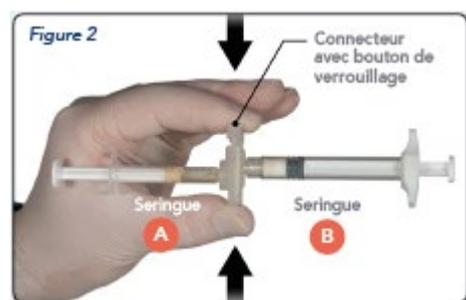
Retirer le système de seringues pré-connectées (Figure 1.1) du plateau. Ouvrir l'emballage de l'aiguille sécurisée (Figure 1.2) en décollant la languette de papier.

Remarque : La seringue A et la seringue B ne doivent pas encore être alignées.



Etape 2 :

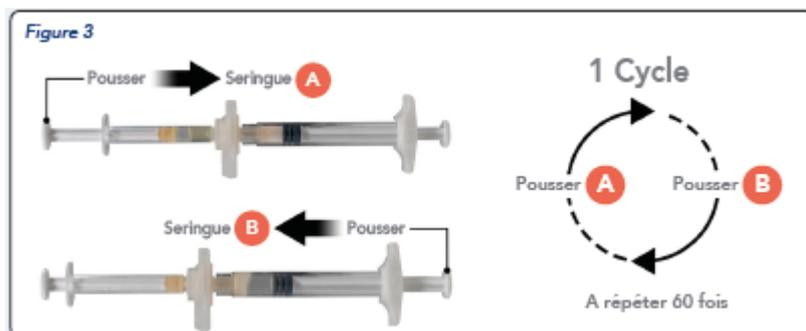
Prendre le bouton de verrouillage du connecteur avec le doigt et le pouce et appuyer (Figure 2) jusqu'à entendre un claquement. Les deux seringues seront alors alignées. Aucune orientation particulière du système de seringues n'est nécessaire pour activer le connecteur. Ne plier pas le système de seringues (cela peut provoquer des fuites car vous risquez de dévisser partiellement les seringues).



Etape 3 :

En tenant les seringues en position horizontale, transférer le contenu liquide de la seringue A dans la seringue B qui contient la poudre d'acétate de leuproréline.

Mélanger soigneusement le produit pendant 60 cycles en poussant doucement le contenu des deux seringues d'avant en arrière entre les deux seringues (un cycle correspond à une poussée du piston pour la seringue A et une poussée du piston pour la seringue B) en position horizontale, pour obtenir une solution homogène et visqueuse (Figure 3). Ne plier pas le système de seringues (cela peut provoquer des fuites car vous risquez de dévisser partiellement les seringues).



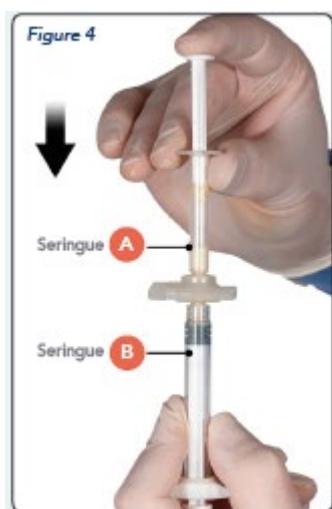
Parfaitement mélangé, le produit apparaîtra visqueux avec une gamme de couleur allant de l'incolore, à blanc, à jaune pâle (ce qui inclut toutes les nuances du blanc au jaune pâle).

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

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

Etape 4 :

Après le mélange, tenir les seringues en position verticale, la seringue B étant en bas. Les seringues doivent rester bien assemblées. Transférer tout le produit mélangé dans la seringue B (la seringue large) en poussant le piston de la seringue A et en tirant doucement le piston de la seringue B en même temps (Figure 4).



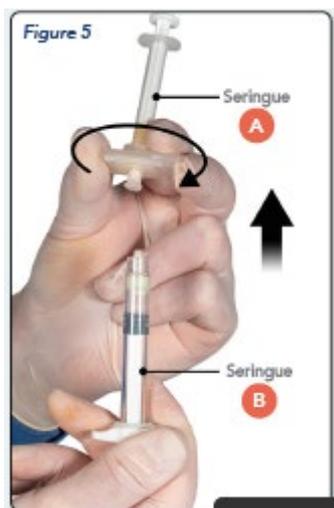
Etape 5 :

Tout en s'assurant que le piston de la seringue A est complètement enfoncé, tenir le connecteur et dévisser-le de la seringue B. La seringue A restera attachée au connecteur (Figure 5).

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

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

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



Etape 6 :

- Tenir la seringue B à la verticale et retenir le piston blanc afin d'éviter toute perte du produit.
- Assembler l'aiguille sécurisée à la seringue B en tenant la seringue droite et en tournant délicatement l'aiguille d'environ trois quarts de tour dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à ce qu'elle soit bien fixée (Figure 6).

Ne pas trop serrer car ceci peut fissurer l'embase de l'aiguille, entraînant une fuite du produit durant l'injection. Le dispositif de sécurité peut être également endommagé si l'aiguille est vissée avec trop de force.

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

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

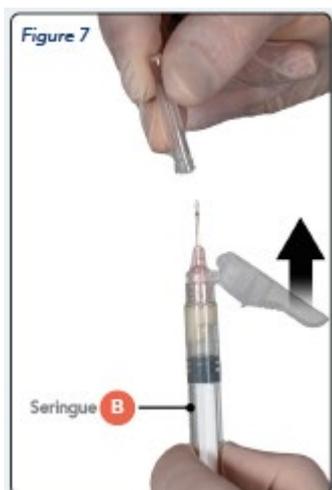


Etape 7 :

Ecarter le dispositif de sécurité de l'aiguille et retirer le capuchon protecteur de l'aiguille uniquement avant l'administration du produit (Figure 7).

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

Si l'embout de l'aiguille semble endommagé ou présente une fuite, le produit ne doit PAS être utilisé. L'aiguille endommagée ne doit PAS être remplacée et le produit ne doit PAS être injecté. Dans ce cas, utilisez une autre boîte d'ELIGARD.



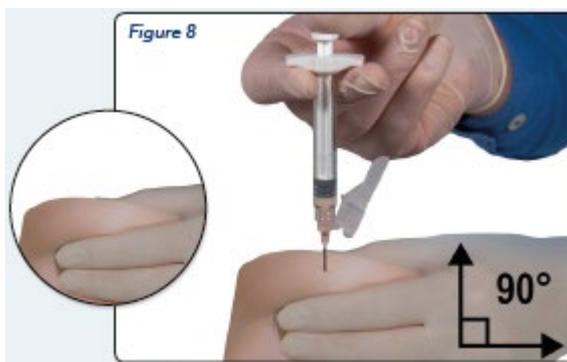
Etape 8 :

Avant administration, purger les **grosses** bulles d'air de la seringue B. Administrer le produit par voie sous cutanée tout en maintenant le dispositif de sécurité écarté de l'aiguille.

Procédure d'administration :

- Choisir un site d'injection sur l'abdomen, la partie supérieure des fesses ou un autre endroit présentant une quantité suffisante de tissu sous-cutané, ne présentant pas de pigmentation excessive, de nodules, de lésions ou de poils et n'ayant pas été utilisé récemment.
- Nettoyer la zone du site d'injection avec un tampon d'alcool (non fourni).
- À l'aide du pouce et de l'index, saisir et pincer la zone de peau autour du site d'injection.
- Avec votre main dominante, insérer rapidement l'aiguille à un angle de 90° par rapport à la surface de la peau. La profondeur de pénétration dépendra de la quantité et de l'état du tissu sous-cutané et de la longueur de l'aiguille. Une fois l'aiguille insérée, relâcher la peau.
- Injecter le médicament en exerçant une pression lente et régulière et appuyer sur le piston jusqu'à ce que la seringue soit vide. Veiller à ce que toute la quantité de produit contenue dans la seringue B soit injectée avant de retirer l'aiguille.
- Retirer rapidement l'aiguille selon le même angle de 90° que celui utilisé pour l'insertion tout en maintenant la pression sur le piston.

Figure 8



Etape 9 :

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

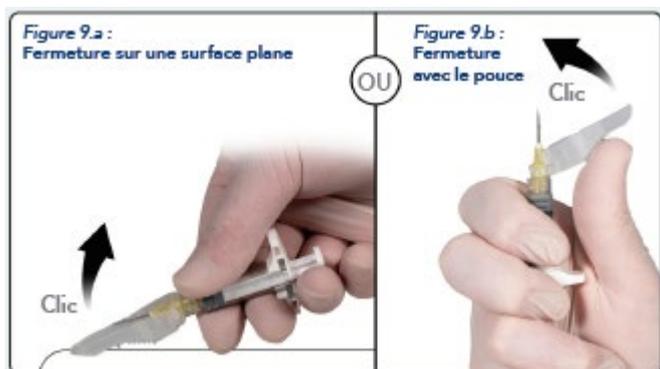
1. Fermeture sur une surface plane

Appuyer sur le dispositif de sécurité, levier en bas, sur une surface plane (Figure 9a) pour recouvrir l'aiguille et verrouiller le dispositif de sécurité.

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

2. Fermeture avec votre pouce

Placer votre pouce sur le dispositif de sécurité (Figure 9b), recouvrir la pointe de l'aiguille et verrouiller le dispositif de sécurité.



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

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

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

RECORDATI INDUSTRIA CHIMICA E FARMACEUTICA S.p.A.
VIA MATTEO CIVITALI 1
I – 20148 MILAN - ITALIE

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- 34009 382 633 8 1 : poudre en seringue préremplie (Copolymère d'oléfine cyclique) et solvant en seringue préremplie (Polypropylène) en plateau thermoformé, boîte de 1.
- 34009 382 635 0 3 : poudre en seringue préremplie (Copolymère d'oléfine cyclique) et solvant en seringue préremplie (Polypropylène) en plateau thermoformé, boîte de 2.

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

31 Octobre 2007 / 31 Octobre 2012.]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Novembre 2022.

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

- la poursuite du traitement nécessite la réalisation d'un dosage de la testostéronémie tous les 3 mois ;
- le prescripteur mentionne sur l'ordonnance que ce dosage a été réalisé.