

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ENANTONE LP 11,25 mg, microsphères et solution pour usage parentéral (S.C. ou I.M.) à libération prolongée en seringue pré-remplie

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Leuproréline..... 11,25
mg

Pour une seringue pré-remplie

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Microsphères et solution pour usage parentéral (S.C. ou I.M.) à libération prolongée en seringue pré-remplie.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

- Cancer de la prostate :
 - Traitement du cancer de la prostate localement avancé ou métastatique.
 - Traitement concomitant et adjuvant à la radiothérapie externe dans le cancer de la prostate localement avancé (stade T3-T4 de la classification TNM ou stade C de la classification AUA)
- Traitement de l'endométriose à localisation génitale et extragénitale (du stade I au stade IV). L'expérience clinique relative au traitement de l'endométriose est limitée aux femmes âgées de 18 ans et plus.

Durée du traitement : voir rubrique 4.2.

- Traitement de la puberté précoce centrale (avant 9 ans chez la fille, avant 10 ans chez le garçon).

4.2. Posologie et mode d'administration

ENANTONE LP 11,25 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.

Cancer de la prostate

Une injection sous-cutanée ou intramusculaire à renouveler tous les 3 mois.

Dans l'indication « Traitement concomitant et adjuvant à la radiothérapie externe dans le cancer de la prostate localement avancé (stade T3-T4 de la classification TNM ou stade C de la classification AUA) », il est recommandé de poursuivre le traitement pendant 3 ans.

Chez les patients traités par analogues de la GnRH pour un cancer de la prostate métastatique, le traitement est généralement maintenu en cas de développement d'un cancer de la prostate résistant à la castration. Il convient de tenir compte des recommandations en vigueur.

Endométriose

Une injection sous-cutanée ou intramusculaire à renouveler tous les 3 mois.

Durée : l'endométriose, quel que soit le stade, sera traitée au maximum durant 6 mois.

Toutefois, dans les cas associés à une symptomatologie pelvienne chronique et en l'absence de désir immédiat de grossesse, la durée de traitement peut être portée à un an en associant ENANTONE à une hormonothérapie de substitution (« add-back therapy ») à partir du 3^{ème} mois.

Le schéma thérapeutique validé est : ENANTONE en association avec du valérate d'estradiol micronisé 2 mg par jour administré par voie orale et de la promégestone 0,5 mg par jour administrée par voie orale.

Il n'est pas souhaitable d'entreprendre une seconde cure par ENANTONE ou par un autre analogue de la GnRH.

Puberté précoce centrale

Le traitement des enfants par la leuproréline doit se faire sous la surveillance générale d'un endocrino-pédiatre, d'un pédiatre ou d'un endocrinologue ayant une expertise dans le traitement de la puberté précoce centrale.

Le schéma posologique doit être adapté individuellement.

La dose initiale recommandée dépend du poids corporel.

Enfants d'un poids supérieur ou égal à 20 kg :

La dose administrée sera de 1 mL (11,25 mg d'acétate de leuproréline) de suspension reconstituée à partir des 130,0 mg de microcapsules dans 1 mL de solvant, tous les 3 mois, en une seule injection sous-cutanée.

Enfants d'un poids inférieur à 20 kg :

La présentation ENANTONE LP 3,75 mg en seringue pré-remplie ne convient pas aux enfants d'un poids inférieur à 20 kg, pour lesquels l'administration d'une dose inférieure à 1 mL est nécessaire. Pour ces patients, une présentation de leuproréline LP 1,88 mg en seringue pré-remplie est disponible.

La prise de poids de l'enfant doit être surveillée.

Selon l'activité de la puberté précoce centrale, il peut être nécessaire d'augmenter la dose en présence d'une suppression insuffisante (détection clinique par exemple spotting ou suppression gonadotrope insuffisante confirmée par le test LHRH). La dose efficace minimale trimestrielle à administrer doit être déterminée par un test LHRH.

Des abcès stériles au site d'injection apparaissent fréquemment quand la leuproréline est administrée en intramusculaire à des doses supérieures aux doses recommandées. C'est pourquoi, dans ce cas, le médicament doit être administré en sous-cutané (voir rubrique 4.4).

Il est recommandé d'utiliser les volumes les plus faibles possible pour l'injection chez l'enfant pour diminuer les désagréments associés à l'injection intramusculaire/sous-cutanée.

La durée du traitement dépend des paramètres cliniques au début du traitement ou pendant le traitement (prévision de la taille finale, vitesse de la croissance, âge osseux et/ou accélération de l'âge osseux) et est décidée en accord avec le pédiatre et le représentant légal et le cas échéant, l'enfant traité. L'âge osseux doit être surveillé pendant le traitement à 6-12 mois d'intervalle.

Chez les filles ayant un âge osseux supérieur à 12 ans et chez les garçons ayant un âge osseux supérieur à 13 ans, l'arrêt du traitement doit être envisagé en prenant en compte les paramètres cliniques.

Chez les filles, une grossesse doit être exclue avant le début du traitement. La survenue d'une grossesse pendant le traitement ne peut pas être exclue. Dans ce cas, un avis médical doit être demandé.

Note :

L'administration doit se faire à intervalle de 90 ± 2 jours pour prévenir la réapparition des symptômes de la puberté précoce.

Mode d'administration

Ce produit doit être préparé, reconstitué et administré uniquement par des professionnels de santé familiarisés avec ces procédures.

Pour les instructions de reconstitution et de dilution du produit avant administration, se reporter à la rubrique 6.6.

4.3. Contre-indications

Ce médicament ne doit pas être prescrit en cas :

- Hypersensibilité à la substance active, aux dérivés de la GnRH, aux analogues de la GnRH ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1,
- Grossesse et allaitement,
- Chez les filles avec puberté précoce centrale : hémorragie génitale de cause non déterminée,
- Dans le cas d'un traitement de l'endométriose associant ENANTONE et une hormonothérapie de substitution, les contre-indications d'utilisation d'oestroprogestatifs doivent être respectées.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

Il existe un risque accru de survenue de dépression incidente (qui peut être sévère) chez les patients traités par agonistes de la GnRH, tels que la leuproréline. Les patients doivent être informés en conséquence et traités de façon appropriée si des symptômes apparaissent.

Une apoplexie hypophysaire peut survenir de façon très rare lors de la première administration chez des patients présentant un adénome hypophysaire, en particulier gonadotrope. Les symptômes qui peuvent évoquer cette pathologie sont des céphalées et des troubles visuels.

Les traitements par privation androgénique peuvent allonger l'intervalle QT.

Chez les patients ayant un antécédent ou des facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT et chez les patients recevant un traitement concomitant qui risque d'allonger l'intervalle QT (voir rubrique 4.5), le rapport bénéfice risque incluant le risque potentiel de torsade de pointe devra être évalué avant l'instauration du traitement par ENANTONE.

Des cas de convulsions ont été rapportés chez les patients traités par la leuproréline après sa mise sur le marché. Ces convulsions ont été observées aussi bien chez les adultes que chez les enfants, avec ou sans antécédents, troubles, ou facteurs de risque liés aux convulsions.

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.

Réactions indésirables cutanées sévères

Des réactions indésirables cutanées sévères (SCAR), dont le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), et la nécrolyse épidermique toxique (NET, ou syndrome de Lyell), qui peuvent engager le pronostic vital ou être fatals, ont été rapportés en association avec le traitement par leuproréline. Au moment de la prescription, les patients doivent être informés des signes et symptômes, et surveillés étroitement en cas de réactions cutanées graves. En cas d'apparition de signes et symptômes évocateurs de ces réactions, le traitement par leuproréline doit être arrêté immédiatement et un autre traitement doit être envisagé (le cas échéant).

Cancer de la prostate :

Des cas isolés d'aggravation des symptômes (en particulier de douleurs osseuses), souvent transitoire, ont été observés lors de l'instauration d'un traitement par les analogues de la GnRH. Une surveillance attentive sera effectuée lors de l'instauration du traitement et pendant les premières semaines suivant celle-ci :

- chez les patients porteurs d'une obstruction des voies excrétrices,
- chez les malades présentant des métastases vertébrales ([voir rubrique 4.8](#)),
- chez les sujets présentant des signes annonçant une compression médullaire.

En début de traitement, une augmentation transitoire des phosphatases acides peut être observée.

Cancer de la prostate et endométriose :

Chez l'homme, une privation à long terme d'androgènes par orchidectomie bilatérale ou par administration d'analogues de la GnRH est associée à un risque accru de perte osseuse qui, chez les patients présentant des facteurs de risque additionnels, peut entraîner une ostéoporose et accroître le risque de fracture osseuse (voir rubrique 4.8).

Chez la femme, une privation à long terme d'œstrogènes par ovariectomie bilatérale, une ablation des ovaires, ou l'administration d'analogues de la GnRH, est associée à un risque accru de perte osseuse qui, chez les patients présentant des facteurs de risque additionnels, peut entraîner une ostéoporose et accroître le risque de fracture osseuse (voir rubrique 4.8).

L'inhibition de la production d'hormones sexuelles endogènes, comme lors du traitement de privation d'androgènes (tel qu'identifié à partir de données épidémiologiques) ou de privation en œstrogènes (par exemple chez les femmes ménopausées) est associée à des modifications

métaboliques (par exemple réduction de la tolérance au glucose, stéatose hépatique ou aggravation de diabètes préexistants) ainsi qu'à un risque accru de maladies cardiovasculaires. Cependant, les données prospectives n'ont pas confirmé le lien entre le traitement par des analogues de la GnRH et une augmentation de la mortalité cardiovasculaire. Les patients à risque élevé de maladies métaboliques ou cardiovasculaires doivent faire l'objet d'une surveillance appropriée.

Endométriose :

L'absence de grossesse sera vérifiée avant toute prescription de ce médicament.

A l'initiation du traitement, une aggravation transitoire de l'état clinique peut survenir. Cependant, cela peut disparaître avec la poursuite du traitement.

Avant l'administration de leuproréline, des saignements vaginaux anormaux doivent être recherchés, le diagnostic doit être confirmé et une prise en charge appropriée doit être mise en place.

En cas d'association d'une hormonothérapie de substitution au traitement de l'endométriose par ENANTONE, les mises en garde et les précautions d'emploi des oestroprogestatifs doivent être respectées.

Précautions d'emploi

Cancer de la prostate :

La testostéronémie doit être vérifiée périodiquement en cours de traitement, sa valeur ne devant pas être supérieure à 1 ng/mL.

Une appréciation de la réponse au traitement sera effectuée périodiquement par un examen clinique et prostatique (toucher rectal), des dosages sanguins (dosage de l'antigène prostatique spécifique ou PSA), voire une scintigraphie osseuse.

Endométriose :

L'administration d'une injection d'ENANTONE LP 11,25 mg entraîne dans tous les cas une aménorrhée hypogonadotrophique.

En dehors du premier mois de traitement, la survenue de métrorragies au cours du traitement est anormale et doit conduire à la réalisation de dosages du taux d'estradiol plasmatique. Si celui-ci est inférieur à 50 pg/mL, une recherche d'éventuelles lésions organiques associées doit être effectuée.

Dans le cas d'un traitement de l'endométriose associant ENANTONE et une hormonothérapie de substitution (« add-back therapy »), des métrorragies peuvent se produire, en relation avec le traitement hormonal de substitution.

En cas d'association de l'hormonothérapie de substitution au traitement de l'endométriose par ENANTONE, des précautions particulières sont nécessaires afin d'écartier des patientes présentant une thrombophilie.

En cas d'administration prolongée, il est recommandé de surveiller la masse osseuse afin de mieux prendre en compte le risque d'ostéoporose ([voir rubrique 4.8](#)).

Puberté précoce centrale :

Avant de commencer le traitement, un diagnostic précis de puberté précoce centrale idiopathique et/ou neurogénique doit être posé. Chez les filles, une grossesse doit être exclue. Le traitement est un traitement au long cours, adapté de manière individuelle.

ENANTONE LP 11,25 mg doit être administré dans la mesure du possible de manière régulière tous les 3 mois. Un retard exceptionnel de quelques jours dans la date de l'injection (90 ± 2 jours) n'influence pas les résultats du traitement.

Dans le cas d'un abcès stérile au site d'injection (principalement rapporté en cas d'administration IM de doses supérieures aux doses recommandées), l'absorption de leuproréline peut être diminuée. Dans ce cas les paramètres hormonaux (testostérone, estradiol) doivent être surveillés à intervalle de 2 semaines (voir rubrique 4.2).

Le traitement des enfants avec une tumeur cérébrale évolutive doit faire l'objet d'une évaluation individuelle attentive du rapport bénéfices risques.

Après la première injection chez les filles, des saignements vaginaux, des spotting et des sécrétions peuvent apparaître en signe de privation hormonale. L'apparition de saignements vaginaux au-delà des deux premiers mois de traitement doit être explorée.

Le traitement par les agonistes de la GnRH peut entraîner une diminution de la densité minérale osseuse (DMO). Toutefois, après l'arrêt du traitement, le bilan ultérieur de la masse osseuse est préservé et le pic de croissance de la masse osseuse à la fin de la puberté ne semble pas être affecté par le traitement.

Une épiphysiolyse fémorale peut se produire après l'arrêt du traitement. Il se pourrait que ce soit consécutif à l'affaiblissement du cartilage de conjugaison en raison des faibles concentrations en ?strogène pendant le traitement par les agonistes de la GnRH et à l'augmentation de la vitesse de croissance qui se produit après l'arrêt du traitement et qui faciliterait le déplacement des épiphyses.

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

Les traitements par privation androgénique pouvant allonger l'intervalle QT, l'utilisation concomitante d'ENANTONE avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT ou avec des médicaments induisant des torsades de pointe tels que les antiarythmiques de classe IA (par exemple quinidine, disopyramide) ou de classe III (par exemple amiodarone, sotalol, dofetilide, ibutilide), méthadone, moxifloxacine, antipsychotiques, etc. devra être évaluée avec prudence (voir rubrique 4.4).

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les données actuellement disponibles sur les effets de cette classe de produits au cours de la grossesse sont les suivants :

Chez l'animal, les études effectuées n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.

En clinique, l'utilisation par mégarde d'analogues de la GnRH, sur des effectifs limités de grossesses exposées, n'a révélé aucun effet malformatif ou f?totoxique particulier à ce jour. Toutefois, des études complémentaires sont nécessaires pour vérifier les conséquences d'une exposition en cours de grossesse.

Cependant, par mesure de précaution, ENANTONE ne devra pas être utilisé chez les femmes enceintes.

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception (méthode non hormonale) pendant le traitement par leuproréline et jusqu'à la reprise des règles.

Allaitement

En l'absence de données concernant le passage de ce médicament dans le lait et les effets éventuels sur l'enfant nourri au sein, ENANTONE ne devra pas être utilisé en cas d'allaitement.

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

Les effets d'ENANTONE LP 11,25 mg sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Les vertiges, les troubles de la vue, la faiblesse des membres inférieurs, la fatigue et la somnolence 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

Cancer de la prostate :

Les effets indésirables rapportés avec une fréquence supérieure ou égale à 0,5% chez des patients recevant de la leuproréline sont listés ci-dessous selon la classification MedDRA (par classe organe et de fréquence absolue).

Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (> 1/10), fréquent (> 1/100, < 1/10), peu fréquent (> 1/1 000, < 1/100), rare (> 1/10 000, < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classes de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare
Investigations	Prise de poids	Augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de la gamma glutamyl transférase, augmentation de la lactico-déshydrogénase	Augmentation de la phosphatase alcaline	
Affections hématologiques et du système lymphatique		Anémie		

Classes de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare
Affections du système nerveux		Céphalées	Etourdissement, paresthésie	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Dyspnée		
Affections gastro-intestinales		Nausées, constipation	Vomissement, diarrhées	
Affections du rein et des voies urinaires	Nycturie, dysurie	Pollakiurie, hématurie		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Sudation	Prurit	Eruption	Alopécie
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Douleur osseuse, faiblesse musculaire	Douleur dorsale, arthralgie	Myalgie, douleur des extrémités	
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Anorexie, diminution de l'appétit,		Modification du métabolisme du glucose (diminution ou augmentation)
Infections et infestations		Infection des voies urinaires		

Classes de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare
Affections cardiaques				
Affections vasculaires	Bouffées de chaleur	Lymph?dème		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue	Réaction au point d'injection, douleur, ?dème périphérique, douleur au point d'injection	Douleur thoracique, asthénie, ?dème au point d'injection	
Affections hépatobiliaires		Fonction hépatique anormale		
Affections des organes de reproduction et du sein	Impuissance, atrophie testiculaire, trouble testiculaire	Gynécomastie		
Affections psychiatriques	Diminution de la libido	Altération d'humeur, dépression lors des traitements à long terme, trouble du sommeil	Altération d'humeur, dépression, lors des traitements à court terme	
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées				
Affections du système immunitaire				
Affections oculaires				

Mise en route du traitement (voir rubrique 4.4) : elle est parfois accompagnée d'une accentuation des signes cliniques et des symptômes (en particulier des douleurs osseuses).

Quelques cas d'aggravation d'une hématurie préexistante ou d'une obstruction urinaire, de sensations de faiblesse ou de paresthésies des membres inférieurs ont été signalés avec les analogues de la GnRH.

Ces manifestations sont habituellement transitoires, disparaissant en 1 à 2 semaines lors de la poursuite du traitement. Néanmoins, la possibilité d'une exacerbation temporaire des symptômes

durant les premières semaines de traitement doit être prise en compte chez des malades menacés par la survenue de désordres neurologiques ou chez ceux présentant une obstruction urinaire.

En cours de traitement : Les effets indésirables les plus fréquents liés à l'activité pharmacologique du produit sont : bouffées de chaleur, sueurs, impuissance, diminution de la libido et diminution de la taille des testicules.

Avec d'autres agonistes de la GnRH, d'autres effets indésirables ont été observés : fièvre (de l'ordre de 3 à 4 %), palpitations, troubles de la vue, chute des cheveux, modification de la tolérance au glucose, leucopénie et thrombocytopénie (moins de 1%).

Variations de la densité osseuse :

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

Endométriose :

Les effets indésirables rapportés avec une fréquence supérieure ou égale à 0,5% chez des patientes recevant de la leuproréline sont listés ci-dessous selon la classification MedDRA (par classe organe et de fréquence absolue). Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (> 1/10), fréquent (> 1/100, < 1/10), peu fréquent (> 1/1 000, < 1/100), rare (> 1/10 000, < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classes de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare
Investigations		Prise de poids, perte de poids	Augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de la lactico-déshydrogénase, augmentation du phosphore sanguin, augmentation des triglycérides	
Affections hématologiques et du système lymphatique				
Affections cardiaques			Palpitation	

Classes de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare
Affections du système nerveux	Céphalées	Etourdissements, paresthésies, hypertonie	Hypoesthésie	
Affections oculaires			Troubles visuels, amblyopie	
Affections gastro-intestinales		Nausées, douleur abdominale, constipation	Flatulence, bouche sèche, vomissement, diarrhées	
Affections hépatobiliaires				
Affections du rein et des voies urinaires			Dysurie	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Sueurs, acné, éruption, sécheresse cutanée	Séborrhée, alopecie, trouble du cheveu, ecchymose	
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif		Arthralgie, raideur des épaules, douleur dorsale	Douleur de la nuque, myalgies, raideur de la nuque, arthropathie	
Troubles du métabolisme et de la nutrition			Hypercholestérolémie, anorexie	
Affections vasculaires	Bouffées de chaleur			

Classes de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Asthénie, douleur, ?dème périphérique, douleur au point d'injection, induration au point d'injection, douleur thoracique	Frissons, fatigue, rougeur au point d'injection	
Affections des organes de reproduction et du sein	Vaginite	Sécheresse vaginale, douleur mammaire	Douleur pelvienne, atrophie mammaire, leucorrhée	
Affections psychiatriques	Trouble du sommeil	Altération d'humeur, dépression lors des traitements à long terme, instabilité émotionnelle, diminution de la libido, nervosité	Altération d'humeur, dépression, lors des traitements à court terme, anxiété, confusion	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées				
Affections du système immunitaire				

Instauration du traitement :

L'instauration du traitement peut s'accompagner d'une exacerbation des symptômes de l'endométriose (douleurs pelviennes, dysménorrhée) qui peut être observée lors de l'augmentation initiale et transitoire du taux plasmatique d'estradiol ; ces signes disparaissent en une à deux semaines.

La survenue de métrorragies peut être observée dans le mois suivant la première injection.

En cours de traitement :

Les effets les plus fréquemment rapportés : bouffées de chaleur, céphalées, sécheresse vaginale, diminution de la libido, trouble de l'humeur et dyspareunie sont liés au blocage hypophyso-ovarien.

L'utilisation prolongée entraîne une diminution de la densité osseuse, facteur de risque d'une éventuelle ostéoporose, incluant la survenue de fracture.

Dans le cadre d'un traitement de l'endométriose associant ENANTONE à une hormonothérapie de substitution (« add-back therapy »), on note également des métrorragies.

Puberté précoce centrale :

A l'initiation du traitement, une augmentation importante de courte durée du taux d'hormones sexuelles apparaît, suivie d'une diminution jusqu'aux valeurs de la pré-puberté. En raison de ces effets pharmacologiques, des effets indésirables peuvent survenir, particulièrement au début du traitement.

Les effets indésirables rapportés avec une fréquence supérieure ou égale à 0,5% chez des patients recevant de la leuproréline sont listés ci-dessous selon la classification MedDRA (par classe organe et de fréquence absolue). Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (> 1/10), fréquent (> 1/100, < 1/10), peu fréquent (> 1/1 000, < 1/100), rare (> 1/10 000, < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classes de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	
Affections du système immunitaire					Réactions allergiques généralisées (fièvre, démangeaisons, réactions anaphylactiques)
Affections du système nerveux		Céphalées			Apoplexie hypophysaire (après administration initiale) chez des patientes d'un poids corporel inférieur à 45 kg
Affections gastro-intestinales		Douleur abdominale/crampes abdominales, nausées/vomissements			

Classes de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Acné	Eruption		
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif					
Affections vasculaires		Bouffées de chaleur			
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Réaction au point d'injection, inflammation au point d'injection (si celle-ci persiste, le traitement devra être interrompu), douleur au point d'injection	Induration au point d'injection (si celle-ci persiste, le traitement devra être interrompu)		
Affections des organes de reproduction et du sein		Vaginite, métrorragies*, sécrétions vaginales	Leucorrhées		
Affections psychiatriques		Instabilité émotionnelle, altération d'humeur, dépression lors des traitements à long terme			
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales					

*Note : en général, l'apparition de saignements vaginaux avec un traitement continu (consécutifs à une possible hémorragie de privation dans le premier mois de traitement) doit être évaluée

comme un signe de potentiel sous-dosage. La suppression hypophysaire doit ensuite être confirmée par un test LHRH.

La survenue éventuelle de petites hémorragies génitales après la première injection chez les filles ne justifie l'adjonction d'un traitement freinateur que si celles-ci se poursuivent au-delà du premier mois de traitement.

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

Sans objet.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : ANALOGUE DE L'HORMONE ENTRAINANT LA LIBERATION DE GONADOTROPHINES, code ATC : L02AE02.

La leuproréline est un nonapeptide de synthèse analogue de la GnRH naturelle. Les études conduites chez l'homme comme chez l'animal ont montré qu'après une stimulation initiale, l'administration prolongée de leuproréline entraîne une diminution de la sécrétion gonadotrope, supprimant les fonctions testiculaires chez l'homme ou entraînant une atrophie du tissu endométrial utérin et ectopique chez la femme. Cet effet est réversible à l'arrêt du traitement.

Une diminution de la sensibilité des récepteurs périphériques à la GnRH a été également évoquée à la suite de certaines études animales. Il s'agit d'un effet direct par diminution de la sensibilité des récepteurs périphériques à la GnRH.

Chez l'homme, après administration de la première dose, il se produit une élévation des taux sanguins de LH et FSH entraînant une augmentation initiale des taux de stéroïdes gonadiques (testostérone et dihydrotestostérone).

La poursuite du traitement entraîne une diminution des taux de LH et FSH conduisant, dans un délai de 4 semaines à une diminution des taux de testostérone qui deviennent équivalents à ceux observés après castration chirurgicale ; cet effet persiste aussi longtemps que le produit est administré.

Chez la femme, l'administration prolongée de leuproréline entraîne une suppression de la sécrétion d'estradiol et ainsi une mise au repos du tissu endométriosique.

Dans le cadre du traitement de l'endométriose par ENANTONE combiné à une hormonothérapie de substitution (« add-back therapy »), des données cliniques sur une période thérapeutique d'un an ont été obtenues avec le schéma posologique comportant du valérate d'estradiol micronisé 2 mg par jour administré par voie orale et de la promégestone 0,5 mg par jour administrée par voie orale.

Chez l'enfant, l'inhibition réversible de la libération gonadotrope hypophysaire se manifeste par la diminution consécutive des taux d'estradiol (E2) ou de testostérone proches des valeurs observées à la pré-puberté.

La stimulation gonadique initiale peut être responsable de petites hémorragies génitales chez les filles qui ont déjà leurs règles au début du traitement. Une hémorragie de privation peut apparaître en début de traitement. Les hémorragies s'arrêtent normalement à la poursuite du traitement.

Les effets thérapeutiques suivants peuvent être démontrés :

- suppression des taux de base des gonadotrophines aux taux observés à la pré-puberté
- suppression des taux de l'hormone sexuelle prématurément augmentée aux taux observés à la pré-puberté et arrêt des menstruations prématurées
- arrêt/régression du développement somatique pubertaire (stades de Tanner)
- amélioration/normalisation du ratio de l'âge statural/l'âge osseux
- prévention de l'accélération de l'âge osseux
- baisse de la vitesse de la croissance et sa normalisation
- augmentation de la taille finale

Les résultats du traitement sont la suppression de l'activation pathologique et prématurée de l'axe gonadique hypothalamo hypophysaire avec retour à l'âge pré-pubertaire.

Dans une étude clinique au long cours chez des enfants traités par leuproréline à des doses supérieures à 15 mg par mois pendant plus de 4 ans la reprise de la progression de la puberté a été observée à l'arrêt du traitement. Le suivi de 20 femmes jusqu'à l'âge adulte a montré un cycle menstruel normal chez 80% d'entre elles et 12 grossesses chez 7 des 20 femmes y compris des grossesses multiples pour 4 sujets.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

La concentration plasmatique de leuproréline s'élève pendant les jours qui suivent l'injection, en raison d'une libération rapide du principe actif à partir des microsphères ; les concentrations diminuent ensuite et se stabilisent aux environs de 0,2 à 0,4 ng/mL pendant une période de 3 mois.

Chez les enfants :

La Figure 1 présente les concentrations sériques de leuproréline pendant les 6 premiers mois de traitement après administration SC d'acétate de leuproréline 3 mois (2 injections). Après la première injection, les concentrations sériques augmentent pour atteindre leur maximum au 4^{ème} mois (294,79 pg/mL \pm 105,42) et diminuent légèrement jusqu'au 6^{ème} mois (229,02 pg/mL \pm 103,33).

Figure 1 : concentrations sériques de leuproréline pendant les 6 premiers mois de traitement par acétate de leuproréline 3 mois (2 injections SC) (n=42-43)

5.3. Données de sécurité préclinique

Sans objet.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Poudre : acide polylactique, mannitol

Solvant : carmellose sodique, mannitol, polysorbate 80, eau pour préparations injectables

6.2. Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3. Durée de conservation

4 ans.

La stabilité de la suspension reconstituée a été démontrée pendant 24 heures à 25° C. Toutefois du point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précaution particulière de conservation concernant la température.

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

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

130 mg de poudre + 1 mL de solvant en seringue pré-remplie à double compartiment avec système de sécurité ; boîte de 1.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Ce produit doit être préparé, reconstitué et administré uniquement par des professionnels de santé familiarisés avec ces procédures.

Se laver les mains avant d'ouvrir l'emballage de la seringue.

Tenir la seringue en position verticale (aiguille tournée vers le haut) pendant toute la durée de la préparation pour éviter les fuites.

Utilisez le mélange immédiatement après reconstitution car la suspension forme un dépôt très rapidement après reconstitution.

Vérifiez la date de péremption imprimée sur l'étiquette de la seringue et vérifiez la poudre et le diluant dans le cylindre de la seringue. La poudre doit être blanche et sèche, le diluant doit être transparent. Inspectez la seringue pour vérifier qu'elle n'est pas endommagée.

- Ne pas utiliser la seringue si la date de péremption est dépassée.
- Ne pas utiliser la seringue si la poudre semble agglutinée ou collée.
- Ne pas utiliser la seringue si la poudre ou le diluant semblent décolorés.
- Ne pas utiliser la seringue si l'une de ses parties est endommagée.

Etape 1. Visser le piston à la seringue et fixer l'aiguille

- Retirez le piston (partie 2) de l'emballage.

- Vissez la tige du piston au bout de la seringue pré-remplie (côté opposé à l'aiguille) jusqu'à ce que le joint en plastique commence à tourner dans la seringue.
 - Ne pas tordre ou tirer vers l'arrière la tige du piston une fois qu'elle a été fixée à la seringue.
- Sans retirer le capuchon de l'aiguille, tournez l'aiguille vers la droite (dans le sens des aiguilles d'une montre) pour vous assurer qu'elle est bien fixée.
 - Ne pas retirer le capuchon de l'aiguille avant d'être prêt à injecter.

Etape 2. Libération du diluant

- En tenant la seringue à la verticale, libérer le diluant en poussant lentement le piston jusqu'à ce que le joint mobile séparant les 2 chambres atteigne la ligne bleue au milieu de la seringue. Vous devriez voir le diluant s'écouler dans la chambre intérieure au-dessus de la ligne bleue.
 - Ne pas pousser le piston trop rapidement et ne pas dépasser la ligne bleue afin de ne pas provoquer des fuites.
 - Ne pas retirer pas le piston à nouveau.

Etape 3. Homogénéisation de la suspension

- Taper légèrement la seringue contre la paume de votre main pour mélanger la poudre et le diluant aussi longtemps que nécessaire pour obtenir une suspension homogène et de couleur blanche.
 - Remarque : Si des particules collent au bouchon pendant le mélange, délogez-les en tapotant doucement la seringue avec votre doigt.
- Ne pas secouer afin d'éviter la formation de bulles.
- Utiliser immédiatement après le mélange car la suspension forme un dépôt très rapidement après la reconstitution.

Important : La suspension ainsi obtenue doit être homogène et de couleur blanche (lactescente) avant de procéder à l'injection.

Etape 4. Retirer le capuchon de l'aiguille

- Oter le capuchon de l'aiguille en le tirant droit vers le haut.
- Ne pas tordre le capuchon de l'aiguille.
- Amorcez la seringue en poussant le piston vers le haut jusqu'à ce que tout l'air ait été expulsé de la seringue

Etape 5. Injection

- La seringue est maintenant prête pour l'injection. Utiliser immédiatement car la suspension se stabilise très rapidement après la reconstitution.

- Au moment de l'injection, vérifiez la direction du dispositif de sécurité (avec une marque ronde pointant vers vous) et injectez tout le contenu de la seringue par voie sous-cutanée ou intramusculaire comme vous le feriez pour une injection normale.

Etape 6. Activer le système de sécurité

- Lorsque l'injection est terminée, retirez l'aiguille du patient. Activez immédiatement le dispositif de sécurité en poussant le capuchon protecteur vers le haut juste en dessous de la flèche jusqu'à ce qu'un « CLIC » soit entendu ou ressenti et que l'aiguille soit complètement recouverte.

Etape 7. Jeter la seringue

- Jetez l'appareil usagé dans le contenant approprié conformément à la réglementation en vigueur.

Utilisation dans la population pédiatrique

Chez les enfants d'un poids inférieur à 20 kg, la présentation ENANTONE LP 11,25 mg en seringue pré-remplie ne convient pas pour l'administration de doses inférieures à 1 ml. Chez ces patients, une présentation d'ENANTONE LP 1,88 mg en seringue pré-remplie est disponible et devra être utilisée.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

TAKEDA FRANCE SAS

112 AVENUE KLEBER
75116 PARIS

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

- 34009 301 221 2 9 : 130 mg de poudre + 1 mL de solvant en seringue pré-remplie à double compartiment, avec système de sécurité ; boîte de 1.

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.