

ENANTONE LP 3,75 mg, poudre et solvant pour suspension injectable (S.C. ou I.M.) à libération prolongée. - **ENANTONE LP 11,25 mg**, microsphères et solution pour usage parentéral (SC ou IM) à libération prolongée.

COMPOSITION *Enantone LP 3,75 mg* : 3,75 mg de leuproréline pour un flacon. Excipients : gélatine, copolymère d'acide DL lactique et d'acide glycolique (75/25 mol pour cent), D-mannitol. *Enantone LP 11,25 mg* : 11,25 mg de leuproréline pour un flacon. Excipients : acide polylactique, mannitol. Ampoule de solvant : carmellose sodique, mannitol, polysorbate 80, eau pour préparations injectables.

INDICATIONS THERAPEUTIQUES - 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. *Enantone LP 3,75 mg* : - Traitement de la puberté précoce (avant 8 ans chez la fille, avant 10 ans chez le garçon). - Traitement du cancer du sein métastatique hormono-dépendant de la femme pré-ménopausée quand une suppression de la fonction ovarienne est nécessaire. - Traitement préopératoire des fibromes utérins : associés à une anémie (avec un taux d'hémoglobine inférieur ou égal à 8 g/dl) ; dans le cas où une réduction de la taille du fibrome est nécessaire pour faciliter ou modifier la technique opératoire : chirurgie endoscopique, chirurgie transvaginale. La durée du traitement est limitée à 3 mois. *Enantone LP 11,25 mg* : - Traitement de la puberté précoce centrale avérée (avant 8 ans chez la fille, avant 10 ans chez le garçon).

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION **Cancer de la prostate** : *Enantone LP 3,75 mg* : Une injection sous-cutanée qui sera renouvelée toutes les quatre semaines. *Enantone LP 11,25 mg* : 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.

Endométriose *Enantone LP 3,75 mg* : Le traitement doit être débuté dans les cinq premiers jours du cycle. Une injection sous-cutanée ou intra-musculaire qui sera renouvelée toutes les quatre semaines. *Enantone LP 11,25 mg* : Une injection sous-cutanée ou intra-musculaire 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^e mois. Le schéma thérapeutique validé est : ENANTONE en association avec du valérate d'oestradiol 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.

Enantone LP 3,75 mg : **Puberté précoce** Une injection sous-cutanée qui sera renouvelée toutes les quatre semaines (en ce qui concerne les enfants d'un poids inférieur à 20 kg, la dose administrée sera seulement de 1,88 mg, soit la moitié du volume de la suspension reconstituée à partir des microcapsules contenues dans un flacon et les 2 ml de solvant).

Cancer du sein métastatique Une injection sous-cutanée ou intra-musculaire qui sera renouvelée toutes les quatre semaines.

Traitement préopératoire des fibromes utérins Une injection sous-cutanée ou intra-musculaire qui sera renouvelée toutes les quatre semaines. Durée : le traitement sera limité à 3 mois. Coût de traitement journalier : 4,48 €

Enantone LP 11,25 mg : **Puberté précoce centrale** : Une injection par voie sous-cutanée à renouveler tous les 3 mois. Cependant, chez les enfants ayant un poids inférieur à 20 kg, et comme pour ENANTONE LP 3,75 mg, la dose administrée sera la moitié du volume de la suspension reconstituée à partir des microsphères contenues dans un flacon et les 2 ml de solvant soit 5,625 mg. Coût de traitement journalier : 3,86 €

CONTRE-INDICATIONS - Hypersensibilité à la GnRH, aux analogues de la GnRH ou à l'un des constituants. - 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'estroprogestatifs doivent être respectées.

MISES EN GARDE SPECIALES ET PRECAUTIONS 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. Cancer de la prostate Des cas isolés d'aggravation, le plus souvent transitoire, des symptômes cliniques (douleurs osseuses en particulier) ont été rapportés lors de la mise en route d'un traitement par les analogues de la GnRH. Ils justifient une surveillance médicale particulièrement attentive durant les premières semaines du traitement chez les patients porteurs d'une obstruction des voies excrétrices et chez les malades présentant des métastases vertébrales (Cf Effets indésirables). Pour la même raison, la mise en route du traitement chez les sujets présentant des signes prémonitoires de compression médullaire doit être soigneusement pesée. Une élévation transitoire des phosphatases acides en début de traitement peut être observée. Endométriose, cancer du sein métastatique et traitement pré-opératoire des fibromes utérins Il est indispensable de vérifier avant toute prescription d'ENANTONE, l'absence de grossesse. Il est conseillé, comme avec tous les autres agonistes de la GnRH, de surveiller les patientes présentant un état ostéoporotique lors de traitement prolongé. 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 estroprogestatifs doivent être respectées. **Enantone LP 3,75 mg : Cancer du sein métastatique** Chez les patientes présentant un cancer du sein, comme avec les autres agonistes de la GnRH, il peut y avoir une augmentation possible et transitoire, en début de traitement, des signes et symptômes devant être traités de façon symptomatique. **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. **Enantone LP 3,75 mg** : La réponse thérapeutique peut être évaluée au niveau osseux par examen scintigraphique et/ou scannographique; au niveau prostatique, la réponse sera appréciée par (outre l'examen clinique et le toucher rectal) échographie et/ou par examen scannographique. **Enantone LP 11,25 mg** : 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, cancer du sein et traitement pré-opératoire des fibromes utérins** L'administration régulière d'une injection d'ENANTONE entraîne constamment une aménorrhée hypogonadotrophique. En dehors du premier mois, la survenue de métrorragies au cours du traitement est anormale et doit conduire à la réalisation d'un dosage du taux d'œstradiol plasmatique. Si celui-ci est inférieur à 50 pg/ml, la 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'écarter 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 (Cf Effets indésirables).

GROSSESSE ET ALLAITEMENT Grossesse 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 fœtotoxique particulier à ce jour. Toutefois, des études complémentaires sont nécessaires pour vérifier les conséquences d'une exposition en cours de grossesse. **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.

EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES Les effets d'ENANTONE 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.

EFFETS INDESIRABLES Dans tous les cas: Altération d'humeur, dépression ont été fréquemment observées lors des traitements à long terme et peu fréquemment lors des traitements à court terme. Une intolérance locale à type de réaction inflammatoire ou de nodule sous-cutané au point d'injection a été rapportée, en particulier chez l'enfant où elle peut être importante. Elle survient chez 4 % des enfants (3-13% selon les études cliniques). Si celle-ci persiste, le traitement par ENANTONE devra être interrompu. Comme avec d'autres agonistes de la GnRH, de très rares cas d'apoplexie hypophysaire ont été rapportés au cours de la première administration chez des patients porteurs d'un adénome hypophysaire. De très rares cas de développement d'adénomes hypophysaires ont été décrits lors des traitements par agonistes de la LH-RH. De très rares cas de réactions anaphylactiques ont été rapportées (urticaire, angioedème et exceptionnellement choc anaphylactique) aussi bien chez les adultes que chez les enfants traités par la leuproréline. **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), cas isolés, non connus (ne pouvant être estimés à partir des données disponibles). **Investigations:** Très fréquent: prise de poids. Fréquent: augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de la gamma glutamyl transférase, augmentation de la lactico déshydrogénase. Peu fréquent: augmentation de la phosphatase alcaline. **Affections hématologiques et du système lymphatique:** Fréquent: anémie. **Affections du système nerveux:** Fréquent: céphalées. Peu fréquent: étourdissement, paresthésie. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales:** Fréquent: dyspnée. **Affections gastro-intestinales:** Fréquent: nausées, constipation. Peu fréquent: vomissement, diarrhées. **Affections du rein et des voies urinaires:** Très fréquent: nycturie, dysurie. Fréquent: pollakiurie, hématurie. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané:** Très fréquent: sudation. Fréquent: prurit. Peu fréquent: éruption. **Affections musculo-squelettiques et systémiques:** Très fréquent: douleur osseuse, faiblesse musculaire. Fréquent: douleur dorsale, arthralgie. Peu fréquent: myalgie, douleur des extrémités. **Troubles du métabolisme et de la nutrition:** Fréquent: anorexie, diminution de l'appétit. **Infections et infestations:** Fréquent: infection des voies urinaires. **Affections vasculaires:** Très fréquent: bouffées de chaleur. Fréquent: lymphoedème. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration:** Très fréquent: fatigue. Fréquent: réaction au point d'injection, douleur, oedème périphérique, douleur au point d'injection. Peu fréquent: douleur

thoracique, asthénie, œdème au point d'injection. Affections hépatobiliaires: Fréquent: fonction hépatique anormale. Affections des organes de la reproduction et du sein: Très fréquent: impuissance, atrophie testiculaire, trouble testiculaire. Fréquent: gynécomastie. Affections psychiatriques: Très fréquent: diminution de la libido. Fréquent: altération d'humeur, dépression, lors des traitements à long terme, trouble du sommeil. Mise en route du traitement (Cf Mises en garde et précautions d'emploi): 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 thrombopénie (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 bénéficiés 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. **Puberté précoce**: 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), cas isolés, non connus (ne pouvant être estimés à partir des données disponibles). Affections du système nerveux: Fréquent: céphalées. Affections gastro-intestinales: Fréquent: douleur abdominale. Peu fréquent: vomissement. Affections de la peau et du tissu sous-cutané: Fréquent: acné. Peu fréquent: éruption. Affections vasculaires: Fréquent: bouffées de chaleur. Troubles généraux et anomalies au site d'administration: Fréquent: réaction au point d'injection, inflammation au point d'injection, douleur au point d'injection. Peu fréquent: induration au point d'injection. Affections des organes de la reproduction et du sein: Fréquent: vaginite, métrorragies. Peu fréquent: leucorrhées. Affections psychiatriques: Fréquent: instabilité émotionnelle, altération d'humeur, dépression lors des traitements à long terme. 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. **Enantone LP 3,75 mg: Endométriose et traitement préopératoire des fibromes utérins**: 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), cas isolés, non connus (ne pouvant être estimés à partir des données disponibles). Investigations: Fréquent: prise de poids, perte de poids. Peu fréquent: augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de la lactico déshydrogénase, augmentation du phosphore sanguin, augmentation des triglycérides. Affections cardiaques: Peu fréquent: palpitation. Affections du système nerveux: Très fréquent: céphalées. Fréquent: étourdissements, paresthésies, hypertension. Peu fréquent: hypoesthésie. Affections oculaires: Peu fréquent: trouble visuel, amblyopie. Affections gastro-intestinales: Fréquent: nausées, douleur abdominale, constipation. Peu fréquent: flatulence, bouche sèche, vomissement, diarrhées. Affections du rein et des voies urinaires: Peu fréquent: dysurie. Affections de la peau et du tissu sous-cutané: Fréquent: sueurs, acné, éruption, sécheresse cutanée. Peu fréquent: séborrhée, alopecie, trouble du cheveu, ecchymose. Affections musculo-squelettiques et systémiques: Fréquent: arthralgie, raideur des épaules, douleur dorsale. Peu fréquent: douleur de la nuque, myalgies, raideur de la nuque, arthropathie. Troubles du métabolisme et de la nutrition: Peu fréquent: hypercholestérolémie, anorexie. Affections vasculaires: Très fréquent: bouffées de chaleur. Troubles généraux et anomalies au site d'administration: Fréquent: asthénie, douleur, œdème périphérique, douleur au point d'injection, induration au point d'injection, douleur thoracique. Peu fréquent: frissons, fatigue, rougeur au point d'injection. Affections des organes de la reproduction et du sein: Très fréquent: vaginite. Fréquent: sécheresse vaginale, douleur mammaire. Peu fréquent: douleur pelvienne, atrophie mammaire, leucorrhée. Affections psychiatrique: Très fréquent: trouble du sommeil. Fréquent: altération d'humeur, dépression, lors des traitements à long terme, instabilité émotionnelle, diminution de la libido, nervosité. Peu fréquent: anxiété, confusion. Les effets indésirables liés au mode d'action du produit et à l'hypoestrogénie induite sont: bouffées de chaleur, céphalées, modification de la libido, sécheresse vaginale, dyspareunie, troubles de l'humeur, asthénie (ces manifestations sont généralement bien tolérées et ne conduisent que rarement à l'arrêt du traitement), myalgies, diminution du volume mammaire, modification de la densité osseuse (l'utilisation prolongée entraîne une diminution de la densité osseuse, facteur de risque d'une éventuelle ostéoporose). Dans le cadre d'un traitement de l'endométriose associant ENANTONE à une hormonothérapie de substitution

(« add-back therapy »), on note également des métrorragies. **Cancer du sein métastatique:** 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), cas isolés, non connus (ne pouvant être estimés à partir des données disponibles). Investigations: Fréquent: prise de poids. Affections du système nerveux: Très fréquent: céphalées. Fréquent: étourdissements. Affections gastro-intestinales: Très fréquent: nausées. Affections de la peau et du tissu sous-cutané: Très fréquent: sueurs. Affections musculo-squelettiques et systémiques: Très fréquent: douleur osseuse. Fréquent: raideur des épaules, douleur lombaire. Affections vasculaires: Très fréquent: bouffées de chaleur. Troubles généraux et anomalies au site d'administration: Très fréquent: fatigue. Fréquent: douleur, réaction au point d'injection. Affections des organes de la reproduction et du sein: Très fréquent: métrorragies. Affections psychiatriques: Très fréquent: diminution de la libido. Fréquent: altération d'humeur, dépression, lors des traitements à long terme, insomnie. Les effets indésirables les plus fréquents sont liés à l'activité pharmacologique du produit : notamment bouffées de chaleur et crises sudorales. Rarement, comme avec les autres agonistes de la GnRH, une hypercalcémie peut survenir à la mise sous traitement chez les patientes présentant des métastases osseuses. **Enantone LP 11,25 mg : Endométrie:** 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), cas isolés, non connus (ne pouvant être estimés à partir des données disponibles). Investigations: Fréquent: prise de poids, perte de poids. Peu fréquent: augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de la lactico deshydrogénase, augmentation du phosphore sanguin, augmentation des triglycérides. Affections cardiaques: Peu fréquent: palpitation. Affections du système nerveux: Très fréquent: céphalées. Fréquent: étourdissements, paresthésies, hypertonie. Peu fréquent: hypoesthésie. Affections oculaires: Peu fréquent: trouble visuel, amblyopie. Affections gastro-intestinales: Fréquent: nausées, douleur abdominale, constipation. Peu fréquent: flatulence, bouche sèche, vomissement, diarrhées. Affections du rein et des voies urinaires: Peu fréquent: dysurie. Affections de la peau et du tissu sous-cutané: Fréquent: sueurs, acné, éruption, sécheresse cutanée. Peu fréquent: séborrhée, alopecie, trouble du cheveu, ecchymose. Affections musculo-squelettiques et systémiques: Fréquent: arthralgie, raideur des épaules, douleur dorsale. Peu fréquent: douleur de la nuque, myalgies, raideur de la nuque, arthropathie. Troubles du métabolisme et de la nutrition: Peu fréquent: hypercholestérolémie, anorexie. Affections vasculaires: Très fréquent: bouffées de chaleur. Troubles généraux et anomalies au site d'administration: Fréquent: asthénie, douleur, œdème périphérique, douleur au point d'injection, induration au point d'injection, douleur thoracique. Peu fréquent: frissons, fatigue, rougeur au point d'injection. Affections des organes de la reproduction et du sein: Très fréquent: vaginite. Fréquent: sécheresse vaginale, douleur mammaire. Peu fréquent: douleur pelvienne, atrophie mammaire, leucorrhée. Affections psychiatriques: Très fréquent: trouble du sommeil. Fréquent: altération d'humeur, dépression lors des traitements à long terme, instabilité émotionnelle, diminution de la libido, nervosité. Peu fréquent: anxiété, confusion. Instauration du traitement: L'instauration du traitement peut s'accompagner d'une exacerbation des symptômes de l'endométrie (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 perte osseuse, facteur de risque d'une éventuelle ostéoporose. Dans le cadre d'un traitement de l'endométrie associant ENANTONE à une hormonothérapie de substitution (« add-back therapy »), on note également des métrorragies. **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 l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet: www.ansm.sante.fr. **PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES ANALOGUE DE L'HORMONE ENTRAINANT LA LIBERATION DE GONADOTROPHINES.** Code ATC : LO2AE02. 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 par conséquent les fonctions testiculaires chez l'homme, et la sécrétion d'œstradiol gonadique chez la femme. Elle provoque une involution des tissus soumis à une influence hormonale: - telle une atrophie endométriale lors d'endométrioses et d'hémorragies endométriales sévères dues à la présence de fibrome utérin, - ainsi que les tissus tumoraux du cancer de la prostate et du cancer du sein. Cet effet est réversible à l'arrêt du traitement. A la suite de certaines études animales, un autre mécanisme d'action a été évoqué: il s'agit d'un effet direct par diminution de la sensibilité des récepteurs gonadotropes. Chez l'homme, après administration de la première dose, il se produit une élévation des taux sanguins de LH et FSH ce qui a pour

corollaire une augmentation initiale des taux de stéroïdes gonadiques (testostérone et dihydrotestostérone chez l'homme et oestradiol chez la femme). La poursuite du traitement entraîne une diminution des taux de LH et FSH conduisant, dans un délai de 3 à 4 semaines à des taux d'androgènes ou d'oestrogènes équivalents à ceux observés après castration ou après ménopause ; aussi longtemps que le produit est administré. 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 de un an ont été obtenues avec le schéma posologique comportant du valérate d'oestradiol 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 de l'hyperactivité gonadotrope hypophysaire se manifeste, dans les deux sexes, par la suppression de la sécrétion d'estradiol ou de testostérone, par l'abaissement du pic de LH et par une amélioration du rapport âge statural/âge osseux. La stimulation gonadique initiale peut être responsable de petites hémorragies génitales. **PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES** *Enantone LP 3,75 mg* :Après une montée pendant les deux premiers jours, due à une phase de libération rapide du principe actif à partir des microsphères, les taux plasmatiques diminuent et se stabilisent aux environs de 0,3 à 0,5 ng/ml pendant une période de 1 mois. *Enantone LP 11,25 mg* : 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. **INCOMPATIBILITES** En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments. **CONSERVATION** 3 ans. A conserver à température ambiante, à l'abri de la chaleur. **PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION ET DE MANIPULATION** - Mettre le pouce sur le point bleu et casser l'ampoule de solvant en exerçant une flexion à ce niveau. - A l'aide de la seringue et de l'aiguille ROSE, soutirer le contenu de l'ampoule de solvant et l'introduire dans le flacon de poudre pour reconstituer la suspension. Ce solvant est spécifique d'ENANTONE LP 3,75 mg: il ne devra jamais être remplacé par un autre solvant. - Bien agiter la préparation. - Aspirer le mélange obtenu en s'assurant que la totalité de la suspension a bien été soutirée. - Changer l'aiguille afin de procéder à l'injection : il conviendra d'utiliser l'aiguille BLEUE pour une injection sous-cutanée et l'aiguille VERTE pour une injection intra-musculaire. - Injecter la suspension immédiatement après la reconstitution. - La présence du système de sécurité de l'aiguille est destinée à protéger le personnel soignant contre le risque de piqûre accidentelle. **NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** *Enantone LP 3,75 mg* : 375 752-5 ou 34009 375 752 5 6: 44,15 mg de poudre en flacon (verre) + 2 ml de solvant en ampoule (verre) avec un dispositif d'administration; avec système de sécurité (safe system) ; boîte de 1. Prix Public TTC : 125,45 €. *Enantone LP 11,25 mg* : 375 753-1 ou 34009 375 753 1 7: 130 mg de poudre en flacon (verre) + 2 ml de solvant en ampoule (verre) avec un dispositif d'administration ; avec système de sécurité (safe system) ; boîte de 1. Prix Public TTC : 347,43 € **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE** Liste I. Agréé collect. Remboursé Séc. Soc. 65%. 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) » non remboursée ni agréée aux collectivités (demande d'admission à l'étude). **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** Takeda France, 11-13 cours Valmy, Immeuble Pacific – 92800 Puteaux. Tel : 01 46 25 16 16. Information médicale et pharmacovigilance. Tel : 01 46 25 12 00. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** 22/07/2016.

« Takeda France dispose d'une base de données destinée à optimiser l'information qui vous est délivrée et la visite médicale. Les informations traitées sont réservées à l'usage de Takeda France et de ses prestataires de services. En application des dispositions des articles 39 et suivants de la loi « informatique et libertés » du 6 janvier 1978 modifiée, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification auprès du Pharmacien Responsable de Takeda France. Vous pouvez également, pour des motifs légitimes, vous opposer aux traitements des données vous concernant. »