

**ENANTONE® LP 3,75 mg**, poudre et solvant pour suspension injectable (SC ou IM) à libération prolongée.

**COMPOSITION :**

Flacon de poudre :

Leuproréline (DCI) 3,75 mg ; Excipients : Gélatine, copolymère d'acide DL lactique et d'acide glycolique (75/25 mol pour cent), D-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 de la puberté précoce (avant 8 ans chez la fille, avant 10 ans chez le garçon).
- Traitement de l'endométriose à localisation génitale et extra-génitale (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 : cf. Posologie et mode d'administration.
- 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.

**POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION :**

- Cancer de la prostate :

Une injection sous-cutanée qui sera renouvelée toutes les 4 semaines.

- Puberté précoce :

Une injection sous-cutanée qui sera renouvelée toutes les 4 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).

- Endométriose :

Le traitement doit être débuté dans les cinq premiers jours du cycle.

Une injection sous-cutanée ou intra-musculaire qui sera renouvelée toutes les 4 semaines.

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<sup>e</sup> 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.

- Cancer du sein métastatique :

Une injection sous-cutanée ou intra-musculaire qui sera renouvelée toutes les 4 semaines.

- Traitement pré-opératoire des fibromes utérins :

Une injection sous-cutanée ou intra-musculaire qui sera renouvelée toutes les 4 semaines.

Durée : le traitement sera limité à 3 mois.

Coût de Traitement Journalier : 4,91 €.

#### **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 ET PRECAUTIONS PARTICULIERES D'EMPLOI :**

##### Mises en garde :

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 :

**Mise en route du traitement :** 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 préopératoire des fibromes utérins :

Il est indispensable de vérifier, avant toute prescription d'Enantone LP 3,75 mg, 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.

##### - 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 :

Il peut être utile de vérifier périodiquement la testostéronémie qui ne doit pas être supérieure à 1 ng/ml. 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.

##### - Endométriose, cancer du sein métastatique et traitement préopératoire des fibromes utérins :

L'administration régulière toutes les 4 semaines d'une injection d'Enantone LP 3,75 mg 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'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 (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 LP 3,75 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.

## **EFFETS INDESIRABLES :**

### Dans tous les cas :

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 L.P 3,75 mg 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.

### Cancer de la prostate :

**Mise en route du traitement** (cf Mises en garde) : 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 sont des bouffées de chaleur. Ont également été notés : impuissance, diminution de la taille des testicules, nausées, vomissements, œdème des membres, douleurs généralisées.

Avec d'autres agonistes de la GnRH, d'autres effets indésirables ont été observés : fièvre, nausées, vomissements, rash cutané, démangeaisons (de l'ordre de 3 à 4 %) ; faiblesse des membres inférieurs, vertiges et dyspnée (moins de 2%) ; céphalées, palpitations, diarrhée, constipation, troubles de la vue, dépression, anorexie, sueurs nocturnes, sueurs froides, chute des cheveux, somnolence (moins de 1%).

### Puberté précoce :

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.

#### Endométriose et traitement pré-opératoire des fibromes utérins :

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 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.

### **PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES :**

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 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.

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

La poursuite du traitement entraîne une diminution des taux de LH et de 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 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'œstradiol 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'œstradiol 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 :**

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.

## **INCOMPATIBILITES :**

En l'absence d'étude d'incompatibilité, 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.

## **INSTRUCTIONS POUR L'UTILISATION, LA MANIPULATION ET L'ELIMINATION :**

- 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 de ENANTONE LP : 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.

## **PRESENTATIONS ET NUMEROS D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE :**

375 752-5 (2006) : 44,15 mg de poudre en flacon (verre) + 2 ml de solvant en ampoule (verre) avec un dispositif d'administration contenant une seringue de 2,5 ml accompagnée de 3 aiguilles (de tailles différentes : 23G (bleue), 21G (verte) et 18G (rose)) ; boîte de 1.  
Prix public TTC : 137,32 €.

## **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE :**

Liste I.

Agréé Coll et remb Séc. Soc. à 65%.

## **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE :**

Laboratoires TAKEDA - 11-15, quai de Dion-Bouton - 92816 PUTEAUX Cedex - Tél : 01 46 25 16 16.  
Information médicale et pharmacovigilance : Tél : 01 46 25 12 00

## **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE :**

Août 2009.

## **N°VERSION :** MLL-1-201011V01

*Les Laboratoires TAKEDA disposent 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 des Laboratoires TAKEDA et de ses prestataires de services le cas échéant. 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 des Laboratoires TAKEDA. Vous pouvez également, pour des motifs légitimes, vous opposer aux traitements des données vous concernant.*