

ENANTONE® LP 11,25 mg, microsphères et solution pour usage parentéral (SC ou IM) à libération prolongée.

COMPOSITION :

Flacon de poudre :

Leuproréline (DCI) 11,25 mg ; 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 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 de la puberté précoce centrale avérée (avant 8 ans chez la fille, avant 10 ans chez le garçon).

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION :

Une injection sous-cutanée ou intra-musculaire à renouveler tous les 3 mois dans les indications suivantes :

- traitement du cancer de la prostate localement avancé ou métastatique ;
- endométriose.

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.

Une injection par voie sous-cutanée à renouveler tous les 3 mois dans l'indication d'une puberté précoce centrale.

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 : 4,09 €.

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 :

Des cas isolés d'aggravation des symptômes (en particulier de douleurs osseuses), souvent transitoires, 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 (cf Effets indésirables) ;
- chez les sujets présentant des signes annonçant une compression médullaire.

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

- Endométriose :

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

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.

Précautions particulières 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 L.P 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 à 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.

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 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 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. Si celle-ci persiste, le traitement 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 :

Instauration du traitement (cf Mises en garde et précautions particulières d'emploi) :

- L'instauration du traitement s'accompagne parfois d'une accentuation des signes cliniques et des symptômes (en particulier des douleurs osseuses).
- Quelques cas d'aggravation d'une hématurie préexistante, d'une obstruction urinaire, de sensations de faiblesse ou de paresthésies des membres inférieurs ont également 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.

En cours de traitement :

- Les effets indésirables les plus fréquents liés à l'activité pharmacologique du produit sont : bouffées de chaleur, impuissance, diminution de la taille des testicules.
- Ont également été observés : nausées, vomissements, œdèmes des membres inférieurs, douleurs généralisées.
- Les effets indésirables suivants ont été observés avec d'autres analogues de la GnRH : fièvre, nausées, vomissements, rash cutané, démangeaisons, faiblesse des membres inférieurs, vertiges et dyspnée; céphalées, palpitations, diarrhée, constipation, troubles de la vision, dépression, anorexie, sueurs, alopecie, somnolence.

Endométriose :

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 hypophysio-ovarien.
- L'utilisation prolongée entraîne une perte 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.

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.
- Des effets indésirables à type de céphalées, de douleurs abdomino-pelviennes et de vomissements ont été observés dans les études réalisées chez l'enfant.

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 :

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'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 d'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 :

375 753-1 (2006) : 130 mg de poudre en flacon (verre type I siliconé) de 9 ml, bouchon (butyle), capsule (aluminium), disque de protection (polypropylène) + 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 : 368,01 €.

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-3-201011V01

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.