

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ENANTONE LP 1,88 mg, poudre et solvant pour suspension injectable (S.C.) à libération prolongée en seringue pré-remplie

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Acétate de leuproréline 1,88 mg
Equivalent à leuproréline base 1,79 mg

Pour une seringue pré-remplie.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour suspension injectable (S.C.) à libération prolongée en seringue pré-remplie.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

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 1,88 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.

Posologie

Le traitement des enfants par la leuproréline doit se faire sous la surveillance générale d'un endocrinopédiatre, 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 inférieur à 20 kg :

Dans ces rares cas, la dose suivante sera administrée en fonction de l'activité clinique de la puberté précoce centrale :

1,88 mg d'acétate de leuproréline une fois par mois, en une seule injection sous-cutanée.

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

La dose administrée sera de 3,75 mg d'acétate de leuproréline une fois par mois, en une seule injection sous-cutanée. Dans ce cas, d'autres présentations peuvent être plus appropriées comme par exemple, leuproréline LP 3,75 mg microsphères et solution pour usage parentéral (S.C. ou I.M.) à libération prolongée en seringue pré-remplie.

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 un test GnRH). La dose efficace minimale mensuelle à administrer doit être déterminée par un test GnRH.

Des abcès stériles au site d'injection apparaissent souvent quand la leuproréline est administrée en intramusculaire à des doses supérieures aux doses recommandées et peuvent également apparaître avec la voie d'administration sous-cutanée (voir rubrique 4.4).

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 30 ± 2 jours pour prévenir la réapparition des symptômes de la puberté précoce.

Mode d'administration

Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir 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 ;
- Hémorragie génitale de cause non déterminée.

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.

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.

Précautions d'emploi

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 1,88 mg doit être administré dans la mesure du possible de manière régulière chaque mois. Un retard exceptionnel de quelques jours dans la date de l'injection (30 ± 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 I.M. 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 œstrogène 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

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

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 fœtotoxique 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 1,88 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, l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines peut être altérée.

4.8. Effets indésirables

A l'initiation du traitement, une augmentation importante de courte durée du taux d'hormones sexuelles apparaît, suivie d'une diminution jusqu'aux valeurs observées lors 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	Très rare	Indéterminée
Affections du système immunitaire					Réactions allergiques générales (fièvre, rash, démangeaisons, réactions anaphylactiques)	
Affections du système nerveux		Céphalées			Apoplexie hypophysaire (après administration initiale chez des patients porteurs d'un adénome hypophysaire)	Convulsions Hypertension intracrânienne idiopathique (méningite séreuse) (voir rubrique 4.4)
Affections gastro-intestinales		Douleur abdominale/crampes abdominales, nausées/vomissements				
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Acné	Eruption			
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif						Myalgie
Affections vasculaires		Bouffées de chaleur				

Classes de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Indéterminée
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						Pneumopathie interstitielle

*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 de stimulation hormonale libérant la gonadotrophine (GnRH).

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 : www.signalement-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 par conséquent les fonctions testiculaires chez l'homme, et la sécrétion d'œstradiol gonadique chez la femme.

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 œstradiol chez la femme). La poursuite du traitement entraîne une diminution des taux de LH et FSH.

Cet effet est réversible à l'arrêt du traitement.

Chez l'enfant, l'inhibition réversible de la libération gonadotrope hypophysaire se manifeste par la diminution consécutive des taux d'œstradiol (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 saignements 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.

Dans une étude clinique à long terme sur la puberté précoce centrale, cinq filles ayant un poids inférieur à 20 kg ont été traitées par leuproréline chaque mois à une dose de 1,88 mg par voie sous-cutanée. Cette dose a été augmentée pour ces cinq filles au cours de l'étude. A la semaine 12, tous les sujets ont montré aucune progression dans la stadification de Tanner et la plupart ont maintenu ce stade à la semaine 96 (fin de la période de traitement). A la semaine 96, tous les sujets ont présenté une suppression des gonadotrophines à des taux observés à la pré-puberté et tous ont montré une diminution des taux d'œstradiol qui, pour la plupart des sujets, ont atteint des taux proches de ceux observés à la pré-puberté. Tous les sujets ont montré une amélioration de la prédiction de la taille adulte et une diminution du ratio âge osseux/âge statural à la semaine 96 par rapport au début du traitement. Le profil de sécurité de la formulation de 1,88 mg était conforme au profil de sécurité connu de la leuproréline.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Dans une étude où la dose de 1,88 mg d'acétate de leuproréline a été administrée par voie sous-cutanée (S.C.) chez l'enfant atteint de puberté précoce centrale, les taux sériques de leuproréline ont augmenté rapidement après la première injection, puis ont diminué progressivement au cours des 3 jours suivants pour se stabiliser à des taux compris entre 0,02 à 0,03 ng/mL pendant 3 semaines. Enfin, à la 4^{ème} semaine après administration, ces taux ont diminué jusqu'à 0,01 ng/mL.

Au cours d'un traitement répété 4 fois par semaine pendant 12 mois, les concentrations plasmatiques avant chaque administration, et à 4 semaines après la 12^{ème} dose étaient de $0,01 \pm 0,02$ ng/mL. Cela indique qu'il n'y a pas eu d'accumulation pendant l'intervalle d'administration et que la leuproréline a été libérée en continu.

La Figure 1 présente les concentrations sériques de leuproréline après une administration S.C. d'acétate de leuproréline à une dose de 30 µg/kg de poids corporel. Les pics sériques sont atteints 60 minutes après administration ($7,81 \pm 3,59$ ng/mL). L'ASC₀₋₆₇₂ est de $105,78 \pm 52,40$ ng x hr/mL.

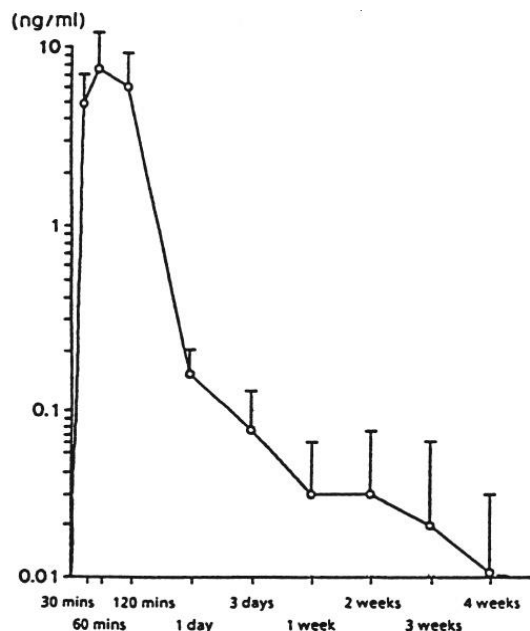


Figure 1 : concentrations sériques de leuproréline après administration S.C. de 30 µg/kg de poids corporel d'acétate de leuproréline (n=6) (moyenne +/- écart-type)

5.3. Données de sécurité préclinique

Sans objet.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Poudre : copolymère d'acide DL lactique et d'acide glycolique (75/25 mol pour cent), 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

3 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

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

Ne pas réfrigérer ni congeler.

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

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

22,10 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

La seringue pré-remplie est constituée de 2 compartiments. Chaque compartiment est délimité par 2 joints mobiles en matière plastique.

La préparation de la suspension s'effectue de la manière suivante :

- Visser le 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.
- Désagglomérer la poudre de microsphères en tapant doucement sur la seringue.
- Pousser le piston jusqu'à ce que les 2 joints mobiles séparant les 2 chambres atteignent la limite bleue gravée sur la seringue.

Ne pas dépasser cette limite.

Homogénéiser la suspension en maintenant la seringue verticalement, aiguille vers le haut : taper légèrement mais fermement la seringue contre la main libre.

Ne pas secouer afin d'éviter la formation de bulles.

L'uniformisation de la suspension peut prendre 30 secondes en raison de la grande quantité de poudre. Si un amas de poudre persiste, taper légèrement sur une autre face de la seringue (faire tourner la seringue en la maintenant verticalement).

La suspension ainsi obtenue doit être homogène et lactescente.

Il est ensuite possible de procéder à l'injection d'ENANTONE LP 1,88 mg après avoir ôté le capuchon protecteur de l'aiguille.

Injecter dans les sites habituels de la voie sous-cutanée immédiatement après reconstitution de la suspension.

La présence du système de sécurité de l'aiguille est destinée à protéger le personnel soignant contre le risque de piqûre accidentelle.

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

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

TAKEDA FRANCE SAS
112 AVENUE KLEBER
75116 PARIS

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

- 34009 302 337 2 6 : 22,10 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 RENOUELEMENT 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

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Dénomination du médicament

ENANTONE LP 1,88 mg, poudre et solvant pour suspension injectable (S.C.) à libération prolongée en seringue pré-remplie
acétate de leuproréline

Encadré

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que ENANTONE LP 1,88 mg, poudre et solvant pour suspension injectable (S.C.) à libération prolongée en seringue pré-remplie et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser ENANTONE LP 1,88 mg, poudre et solvant pour suspension injectable (S.C.) à libération prolongée en seringue pré-remplie ?
3. Comment utiliser ENANTONE LP 1,88 mg, poudre et solvant pour suspension injectable (S.C.) à libération prolongée en seringue pré-remplie ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver ENANTONE LP 1,88 mg, poudre et solvant pour suspension injectable (S.C.) à libération prolongée en seringue pré-remplie ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations.

1. QU'EST-CE QUE ENANTONE LP 1,88 mg, poudre et solvant pour suspension injectable (S.C.) à libération prolongée en seringue pré-remplie ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISÉ ?

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

Ce médicament contient une substance active, la leuproréline, qui a la même action qu'une hormone naturelle (la GnRH). Cette hormone contrôle la production d'autres hormones : la testostérone, les œstrogènes et la progestérone.

L'utilisation sur une longue durée de ce médicament permet d'arrêter la production des hormones sexuelles (testostérone, œstrogène et progestérone) aussi bien chez l'homme que chez la femme et l'enfant.

ENANTONE LP 1,88 mg est donc utilisé pour traiter des pubertés précoces centrales de l'enfant (avant 9 ans chez la fille, avant 10 ans chez le garçon).

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT D'UTILISER ENANTONE LP 1,88 mg, poudre et solvant pour suspension injectable (S.C.) à libération prolongée en seringue pré-remplie ?

N'utilisez jamais ENANTONE LP 1,88 mg, poudre et solvant pour suspension injectable (S.C.) à libération prolongée en seringue pré-remplie :

- si vous êtes allergique à la leuproréline, aux dérivés ou aux analogues de la GnRH, ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament, mentionnés dans la rubrique 6 ;
- grossesse ou allaitement ;
- saignement vaginal de cause non déterminée.

Avertissements et précautions

Faites attention avec ENANTONE LP 1,88 mg, poudre et solvant pour suspension injectable (S.C.) à libération prolongée en seringue pré-remplie

Des cas de dépression, pouvant être sévère ont été rapportés chez des patients traités par ENANTONE LP 1,88 mg.

Si vous prenez ENANTONE LP 1,88 mg et si vous ressentez une humeur dépressive, parlez-en à votre médecin.

Votre médecin doit s'assurer de la surveillance de votre densité osseuse et peut vous prescrire un traitement approprié car l'utilisation de ce médicament peut entraîner une diminution de la densité osseuse, une ostéoporose (fragilisation des os) et un risque accru de fractures osseuses.

Des cas de convulsions ont été rapportés chez les patients traités par ENANTONE LP 1,88 mg 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.

Si vous (ou votre enfant) souffrez de maux de tête intenses ou récurrents, de problèmes de vue et de sifflements ou bourdonnements dans les oreilles, contactez votre médecin immédiatement.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

Prendre des précautions particulières avec ENANTONE LP 1,88 mg, poudre et solvant pour suspension injectable (S.C.) à libération prolongée en seringue pré-remplie :

Ce médicament doit être utilisé sous surveillance médicale.

Chez l'enfant :

Dans le cas d'un abcès stérile au niveau du site d'injection (principalement rapporté après administration dans le muscle), votre médecin surveillera vos taux d'hormones étant donné que l'absorption de leuproréline pourrait être diminuée à partir du site d'injection.

Si l'enfant a une tumeur cérébrale évolutive, votre médecin décidera si le traitement par ENANTONE LP 1,88 mg est adapté. Chez les filles avec puberté précoce centrale :

L'absence de grossesse sera vérifiée avant le traitement.

Après la première injection, des saignements vaginaux 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 ENANTONE LP 1,88 mg peut entraîner une diminution de la densité minérale osseuse (DMO). Toutefois, après l'arrêt du traitement, l'augmentation ultérieure de la masse osseuse est préservée et le pic de croissance de la masse osseuse à la fin de la puberté ne semble pas être affecté par le traitement.

L'arrêt du traitement peut conduire à l'apparition soudaine d'un glissement du cartilage de croissance du fémur. Il se pourrait que ce soit consécutif à l'affaiblissement du cartilage de conjugaison en raison des faibles concentrations en hormones sexuelles féminines pendant le traitement.

Autres médicaments et ENANTONE LP 1,88 mg, poudre et solvant pour suspension injectable (S.C.) à libération prolongée en seringue pré-remplie

Informez votre médecin ou pharmacien si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament.

ENANTONE LP 1,88 mg, poudre et solvant pour suspension injectable (S.C.) à libération prolongée en seringue pré-remplie avec des aliments, boissons et de l'alcool

Sans objet.

Grossesse et allaitement

Grossesse

Ce médicament ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. En cas de découverte fortuite d'une grossesse alors que vous preniez ce médicament, avertissez tout de suite votre médecin, qui interrompra alors ce traitement.

Si vous êtes une femme en âge d'avoir des enfants, une contraception non hormonale doit être utilisée pendant le traitement et jusqu'à la reprise de vos règles.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

Allaitement

Ce médicament ne doit pas être utilisé en cas d'allaitement.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

ENANTONE LP 1,88 mg ne doit pas être administré aux filles enceintes ou qui allaitent (voir aussi **N'utilisez jamais ENANTONE LP 1,88 mg, microsphères et solution pour usage parentéral (S.C.) à libération prolongée en seringue pré-remplie dans les cas suivants**)

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Les effets d'ENANTONE LP 1,88 mg sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Des vertiges, des troubles de la vue, une faiblesse des membres inférieurs, une fatigue et une somnolence peuvent survenir au cours de votre maladie ou de votre traitement. Si vous ressentez l'un de ces effets, vous devez être prudent si vous conduisez ou utilisez des machines.

ENANTONE LP 1,88 mg, poudre et solvant pour suspension injectable (S.C.) à libération prolongée en seringue pré-remplie contient du sodium.

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

3. COMMENT UTILISER ENANTONE LP 1,88 mg, poudre et solvant pour suspension injectable (S.C.) à libération prolongée en seringue pré-remplie ?

Posologie

ENANTONE LP 1,88 mg doit être uniquement administré par votre médecin ou un(e) infirmier(e). Ce sont eux qui seront chargés de préparer le produit.

Une injection mensuelle par voie sous-cutanée.

Utilisation chez les enfants

Le traitement des enfants 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 inférieur à 20 kg :

Dans ces rares cas et en tenant compte de l'activité clinique de la puberté précoce centrale, la conduite à tenir est la suivante :

Sauf prescription contraire, 1,88 mg d'acétate de leuproréline est administré une fois par mois, en une seule injection, sous la peau par exemple dans l'abdomen, la fesse ou la cuisse.

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

Sauf prescription contraire, 3,75 mg d'acétate de leuproréline est administré une fois par mois, en une seule injection, sous la peau par exemple dans l'abdomen, la fesse ou la cuisse. Dans ce cas, d'autres présentations peuvent être plus appropriées comme par exemple, ENANTONE LP 3,75 mg microsphères et solution pour usage parentéral (S.C. ou I.M.) à libération prolongée en seringue pré-remplie.

Votre médecin surveillera la prise de poids de l'enfant.

Selon l'activité clinique de la puberté précoce centrale, votre médecin pourra augmenter la dose en présence d'une suppression insuffisante (par exemple saignements vaginaux). Votre médecin déterminera la dose efficace minimale à l'aide d'un test sanguin.

De fréquents abcès stériles au site d'injection apparaissent quand ENANTONE LP 1,88 mg est administré à des doses supérieures à celles recommandées et quand il est administré dans le muscle.

Des cas d'abcès stériles sont également apparus avec ENANTONE LP 1,88 mg quand il est administré par voie sous-cutanée.

Votre médecin vous administrera alors le médicament sous la peau par exemple dans l'abdomen, la fesse ou la cuisse.

La durée du traitement dépend des signes cliniques au début du traitement ou pendant le traitement et est décidée en accord avec le médecin et le représentant légal et le cas échéant, l'enfant traité. Votre médecin déterminera l'âge osseux de l'enfant à intervalles réguliers.

Chez les filles ayant un âge osseux supérieur à 12 ans et chez les garçons ayant un âge osseux supérieur à 13 ans, votre médecin envisagera l'arrêt du traitement en prenant en compte les effets cliniques sur votre enfant.

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, parlez-en à votre médecin.

Ce traitement est un traitement au long terme, adapté de manière individuelle. Prévoyez avec votre médecin des administrations mensuelles régulières d'ENANTONE LP 1,88 mg. Un retard exceptionnel de quelques jours dans la date de l'injection (30 ± 2 jours) n'influence pas les résultats du traitement.

Durée du traitement :

Votre médecin vous dira pendant combien de temps vous devez utiliser ce médicament.

Si vous avez utilisé plus de ENANTONE LP 1,88 mg, poudre et solvant pour suspension injectable (S.C.) à libération prolongée en seringue pré-remplie que vous n'auriez dû

Demandez conseil à votre médecin ou votre pharmacien.

Si vous oubliez d'utiliser ENANTONE LP 1,88 MG, POUDRE ET SOLVANT POUR SUSPENSION INJECTABLE (S.C.) A LIBERATION PROLONGEE EN SERINGUE PRE-REMPLE

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose simple que vous avez oublié de prendre.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Chez l'enfant :

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, des effets indésirables peuvent survenir, particulièrement au début du traitement.

Les effets indésirables fréquemment rapportés sont (peuvent affecter 1 personne sur 100 à plus d'1 personne sur 10) : sautes d'humeur, dépression, maux de tête, maux de ventre/crampes abdominales, nausées/vomissements, acné, bouffées de chaleur, réaction au point d'injection, inflammation au point d'injection (si celle-ci persiste, le traitement devra être interrompu), douleur au point d'injection, inflammation du vagin, saignements vaginaux, sécrétions vaginales, instabilité émotionnelle.

Les effets indésirables suivants sont peu fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 100) : éruption cutanée, induration (zone durcie de la peau) au point d'injection (si celle-ci persiste, le traitement devra être interrompu), pertes vaginales.

Les effets indésirables suivants sont très rares (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10 000) : réactions allergiques générales (fièvre, rash, démangeaisons), réactions allergiques graves pouvant causer des difficultés à respirer ou des vertiges, un gonflement du visage et des lèvres et comme les autres médicaments de cette classe, si vous avez une lésion hypophysaire préexistante, il peut y avoir une augmentation du risque d'hémorragie dans cette région, pouvant provoquer des maux de tête violents, des troubles visuels et des troubles de la conscience nécessitant une prise en charge en urgence.

Les effets indésirables suivants ont été observés avec une fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) : convulsions, hypertension intracrânienne idiopathique (augmentation de la pression intracrânienne dans la zone du cerveau caractérisée par des maux de tête, une vision double et autres symptômes visuels et des sifflements ou bourdonnements dans une ou les deux oreilles), inflammation des poumons, douleur musculaire, maladie pulmonaire.

Quelques pertes sanguines peuvent être observées chez la fille lors de la première semaine de traitement. Elles peuvent justifier un traitement complémentaire de courte durée.

Note : en général, si des saignements vaginaux apparaissent avec un traitement continu (après une possible hémorragie de privation dans le premier mois de traitement), cela peut être un signe de potentiel sous-dosage. Prévenez votre médecin si des saignements vaginaux apparaissent.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement 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 : www.signalement-sante.gouv.fr

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. COMMENT CONSERVER ENANTONE LP 1,88 mg, poudre et solvant pour suspension injectable (S.C.) à libération prolongée en seringue pré-remplie ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

Ne pas réfrigérer ni congeler.

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

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. CONTENU DE L'EMBALLAGE ET AUTRES INFORMATIONS

Ce que contient ENANTONE LP 1,88 mg, poudre et solvant pour suspension injectable (S.C.) à libération prolongée en seringue pré-remplie

- La(les) substance(s) active(s) est (sont) :
acétate de leuproréline 1,88 mg
Equivalent à leuproréline base 1,79 mg
Pour une seringue pré-remplie.
- Les autres composants sont :
 - Poudre : copolymère d'acide DL lactique et d'acide glycolique (75/25 mol pour cent), mannitol
 - Solvant : carmellose sodique, mannitol, polysorbate 80, eau pour préparations injectables

Qu'est-ce que ENANTONE LP 1,88 mg, poudre et solvant pour suspension injectable (S.C.) à libération prolongée en seringue pré-remplie et contenu de l'emballage extérieur

Ce médicament se présente sous forme de poudre et de solvant pour suspension injectable (S.C.) à libération prolongée en seringue pré-remplie.

Chaque boîte contient 1 seringue pré-remplie.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

TAKEDA FRANCE SAS
112 AVENUE KLEBER
75116 PARIS

Exploitant de l'autorisation de mise sur le marché

TAKEDA FRANCE SAS
112 AVENUE KLEBER
75116 PARIS

Fabricant

DELPHARM NOVARA S.R.L.
VIA CROSA, 86
28065 CERANO (NO)
ITALIE

Noms du médicament dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen

Sans objet.

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est :

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

Autres

Sans objet.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'ANSM (France).

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé :

Posologie

Une injection toutes les 4 semaines.

Mode et voie d'administration

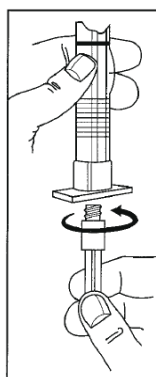
Voie sous-cutanée.

Mode d'utilisation

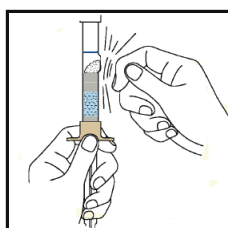
La seringue pré-remplie est constituée de 2 compartiments. Chaque compartiment est délimité par 2 joints mobiles en matière plastique. La présence du système de sécurité de l'aiguille est destinée à protéger le personnel soignant contre le risque de piqûre accidentelle.

La préparation de la suspension s'effectue de la manière suivante :

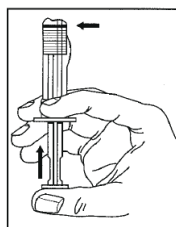
- Vissez le piston au bout de la seringue pré-remplie (côté opposé à l'aiguille) jusqu'à ce que le joint en plastique commence à tourner dans la seringue.



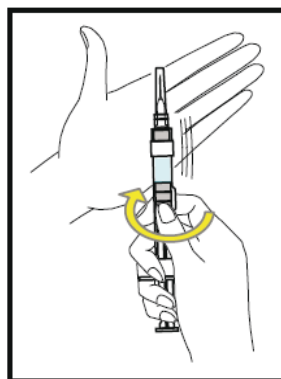
- **Désagglomérez la poudre de microsphères** en tapant doucement sur la seringue.



- Poussez le piston jusqu'à ce que les 2 joints mobiles séparant les 2 chambres atteignent la limite bleue gravée sur la seringue.
- Ne dépassez pas cette limite.

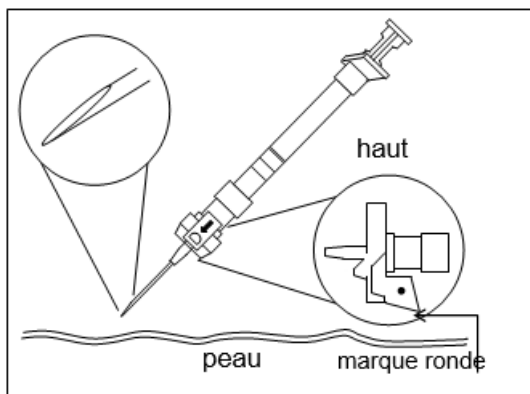


- Homogénéisez la suspension en maintenant la seringue verticalement, aiguille vers le haut : **tapez légèrement mais fermement** la seringue contre la main libre **aussi longtemps que nécessaire pour obtenir une suspension homogène et de couleur blanche (lactescente)**.
- Ne secouez pas afin d'éviter la formation de bulles.
 - L'uniformisation de la suspension peut prendre de 30 secondes à quelques minutes en raison de la grande quantité de poudre.
 - Si un amas de poudre persiste, tapez légèrement sur une autre face de la seringue (faites tourner la seringue aiguille vers le haut en la maintenant verticalement).



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

Vérifier avant injection que la marque ronde du système de sécurité de l'aiguille est dirigée vers le haut.

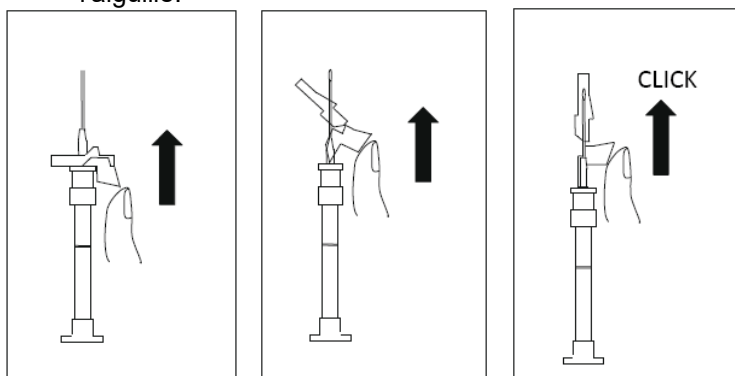


Il est ensuite possible de procéder à l'injection sous la peau d'ENANTONE LP 1,88 mg après avoir ôté le capuchon protecteur de l'aiguille.

Injectez dans les sites habituels de la voie sous-cutanée immédiatement après reconstitution de la suspension.

Après l'injection :

- Retirez l'aiguille de la peau du patient.
- Activez immédiatement le système de sécurité de l'aiguille en poussant le capuchon protecteur avec le pouce ou un doigt jusqu'à ce que le système de sécurité recouvre l'aiguille.
- Assurez-vous au bruit, au toucher et/ou visuellement que le système de sécurité recouvre l'aiguille.



Fréquence d'administration : les injections seront renouvelées toutes les 4 semaines.