HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

5 décembre 2018

leuproréline

ENANTONE LP 3,75 mg, poudre et solvant pour suspension injectable (S.C. ou I.M.) à libération prolongée

B/1 (CIP : 34009 375 752 5 6)

ENANTONE LP 3,75 mg, microsphères et solution pour usage parentéral (SC ou IM) à libération prolongée en seringue pré-remplie

B/1 (CIP : 34009 301 221 1 2)

ENANTONE LP 11,25 mg, microsphères et solution pour usage parentéral (SC ou IM) à libération prolongée en seringue pré-remplie

B/1 (CIP : 34009 301 221 2 9)

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

B/1 (CIP : 34009 375 753 1 7)

ENANTONE LP 30 mg, poudre et solvant pour suspension injectable (SC) à libération prolongée en seringue-pré-remplie

B/1 (CIP : 34009 384 583 8 1)

Laboratoire TAKEDA

Code ATC	**L02AE02 (analogues de l'hormone entrainant la libération de gonadotrophines)**
Motif de l'examen	**Renouvellement de l'inscription**
Liste concernée	**Sécurité Sociale** (CSS L.162-17)
Indications concernées	**ENANTONE LP 3,75 mg** • **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 la puberté précoce centrale (avant 9 ans chez la fille, avant 10 ans chez le garçon).**

	• **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.** • **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** • **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.** • **Traitement de la puberté précoce centrale (avant 9 ans chez la fille, avant 10 ans chez le garçon).** **ENANTONE LP 30 mg** **« Traitement du cancer de la prostate localement avancé et avancé requérant une suppression androgénique, en relais d'une autre formulation à libération prolongée de l'agoniste de la GnRH.** **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). »**

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure nationale) ; ENANTONE LP 3,75 mg: 16/08/1988 ENANTONE LP 11,25 mg : 25/06/1996 ENANTONE LP 30 mg : 04/03/2008 Rectificatif du 12/05/2011 : extension de l'indication au traitement concomitant et adjuvant à la radiothérapie externe dans le cancer de la prostate localement avancé (impactant le RCP rubrique 4.1 Indications et 4.2 Posologie). Modification du RCP de juillet 2016 (impactant le RCP rubrique 4.4 et 4.8, cf. 06 Annexe).
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L02 Thérapeutique endocrine L02A Hormones et apparentés L02AE Analogues de l'hormone entraînant la libération de gonadotrophines L02AE02 leuproréline

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 07/09/2012 et renouvellement conjoint des 2 compléments de gamme d'ENANTONE en seringue pré-remplie pour les dosages 3,75 mg et 11,25 mg (avis de la CT du 7 février 2018 et JO du 13/06/2018).

Dans son dernier avis de renouvellement du 22/07/2015, la Commission a considéré que le SMR de ENANTONE était important dans les indications de l'AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

ENANTONE LP 3,75 mg

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

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

ENANTONE LP 30 mg

« Traitement du cancer de la prostate localement avancé et avancé requérant une suppression androgénique, en relais d'une autre formulation à libération prolongée de l'agoniste de la GnRH. 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). »

03.2 Posologie

Cf. RCP. Les modifications sont présentées en Annexe 06.

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire a fourni une nouvelle étude clinique d'efficacité, randomisée en double aveugle, de non-infériorité comparant l'acetate d'ulipristal à la leuproréline (ENANTONE) dans le fibrome utérin[1]. Un total de 307 patientes a été inclus et la non-infériorité de l'acetate d'ulipristal par rapport à la leuproréline a été démontrée dans le contrôle du saignement utérin à la semaine 13 (critère de jugement principal).
Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

04.2 Tolérance

◗ Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 01/02/2016 au 31/07/2016).

◗ Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées notamment concernant les rubriques 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et 4.8 Effets indésirables portant notamment sur le risque cardiovasculaire avec l'allongement de l'intervalle QT, l'ajout de convulsion, dépression et des effets indésirables en lien avec l'indication puberté précoce (cf. Annexe 06).

◗ Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.

[1] Donnez J, Tomaszewski J et al. Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids. N Engl J Med 2012; 366:421-32.

04.3 Données de prescription

Selon l'Etude Permanente sur la Prescription Médicale (EPPM) réalisée par IMS auprès d'un panel de médecins libéraux en France métropolitaine (hors Corse) et après extrapolation des données recueillies (cumul mobile annuel été 2018), le nombre de prescriptions de la spécialité ENANTONE est estimé à 45 491. Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur le cancer de la prostate[2,3,4], la puberté précoce, l'endométriose, le cancer du sein[5,6] et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte.
Depuis la dernière évaluation par la Commission du 22 juillet 2015, la place d'ENANTONE dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 22 juillet 2015 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

5.1.1 Traitement du cancer de la prostate hormono-dépendant localement avancé ou métastatique

- Le cancer de la prostate est une affection qui engage le pronostic vital.
- ENANTONE LP (3,75 mg, 11,25 mg, 30 mg) sont des médicaments à visée curative.
- Leur rapport efficacité/effets indésirables est important.
- Il existe des alternatives médicamenteuses (dont les autres analogues de la GnRH).
- Ces spécialités sont des traitements de 1ère intention.

5.1.2 Réduction préopératoire de la taille du fibrome

- Les myomes utérins sont une pathologie fréquente, responsable de ménométrorragie, de douleurs pelviennes.
- ENANTONE LP 3,75 mg est un médicament à visée symptomatique.
- Leur rapport efficacité/effets indésirables est moyen.
- Il existe des alternatives médicamenteuses.
- ENANTONE LP 3,75 mg est un traitement de recours.

[2] Rozet F, Hennequin C et al. CCAFU french national guidelines 2016-2018 on prostate cancer. Prog Urol 2016; 27:S95-S143
[3] Parker C, Gillessen S et al. Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2015; 26:69-77.
[4] Prostate Cancer Version 4.2018 - NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; 2018.
[5] Breast Cancer Version 3.2018 - NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; 2018.
[6] Cardoso F, Senkus E et al. 4th ESMO International consensus guidelines for advanced breast cacner (ABC 4) Ann Oncol 2018; 29:1634-57.

5.1.3 Endométriose

- L'endométriose peut entrainer un handicap ou une dégradation de la qualité de vie.
- ENANTONE LP (3,75 mg, 11,25 mg) sont des traitements à visée symptomatique.
- Leur rapport efficacité/effets indésirables est moyen.
- Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ENANTONE LP (3,75 mg, 11,25 mg) sont des traitements de 1ère intention.

5.1.4 Traitement de la puberté précoce centrale avérée

- Cette affection peut entraîner un handicap ou une dégradation de la qualité de vie.
- Ces spécialités sont des traitements à visée préventive.
- Leur rapport efficacité/effets indésirables est important.
- Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ENANTONE LP (3,75 mg, 11,25 mg) sont des traitements 1ère intention.

5.1.5 Traitement du cancer du sein

- Cette affection engage le pronostic vital.
- Cette spécialité est un traitement à visée curative.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ENANTONE LP 3,75 mg est un traitement de 1ère intention.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ENANTONE reste important dans les indications de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et aux posologies de l'AMM.

- **Taux de remboursement proposé : 65 %**

- **Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

06 ANNEXE

Pour les 3 spécialités ENANTONE LP (leuproréline) 3,75 mg, ENANTONE LP (leuproréline) 11,25 mg et ENANTONE LP (leuproréline) 30 mg, les RCP du 12 mai 2011 et de juillet 2016 sont comparés dans des tableaux face-face. Seules les modifications d'intérêts pour ces avis sont présentées.

Légende des couleurs utilisées pour comparer les textes :
Les différences entre les RCP sont signalées par le surlignage :
en jaune, les passages de texte qui diffèrent d'une version à l'autre ;
en vert, les déplacements de paragraphes
en gris, les différences de forme uniquement (texte identique) ;

Table 1: Comparaison des RCP pour ENANTONE LP (leuproréline) 3,75 mg, poudre et solvant pour suspension injectable (SC ou IM) à libération prolongée

RCP du 12 mai 2016	RCP de Juillet 2016
4.2 Posologie et mode d'administration : **Cancer de la prostate** […] **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).	**4.2. Posologie et mode d'administration** **Cancer de la prostate** […] Chez les patients traités par analogues de la GnRH pour un cancer de la prostate métastatique, le traitement est généralement maintenu en cas de développement d'un cancer de la prostate résistant à la castration. Il convient de tenir compte des recommandations en vigueur. **Puberté précoce centrale** Le traitement des enfants par la leuproréline doit se faire sous la surveillance générale d'un endocrino-pédiatre, d'un pédiatre ou d'un endocrinologue ayant une expertise dans le traitement de la puberté précoce centrale. Le schéma posologique doit être adapté individuellement. La dose initiale recommandée dépend du poids corporel. Enfants d'un poids supérieur ou égal à 20 kg : La dose administrée sera de 2 ml (3,75 mg d'acétate de leuproréline) de suspension reconstituée à partir des 44,1 mg de microcapsules dans 2 ml de solvant, une fois par mois, en une seule injection sous-cutanée. 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 ml (1,88 mg d'acétate de leuproréline) soit la moitié du volume de la suspension reconstituée à partir des 44,1 mg de microcapsules dans 2 ml de solvant, une fois par mois, en une seule injection sous-cutanée. Le reste de la suspension doit être éliminé. La prise de poids de l'enfant doit être surveillée. Selon l'activité de la puberté précoce centrale, il peut être nécessaire d'augmenter la dose en présence d'une

	suppression insuffisante (détection clinique par exemple spotting ou suppression gonadotrope insuffisante confirmée par le test LHRH). La dose efficace minimale mensuelle à administrer doit être déterminée par un test LHRH. Des abcès stériles au site d'injection apparaissent souvent quand la leuproréline est administrée en intramusculaire à des doses supérieures aux doses recommandées. C'est pourquoi, dans ce cas, le médicament doit être administré en sous-cutané (voir rubrique 4.4). Il est recommandé d'utiliser les volumes les plus faibles possible pour l'injection chez l'enfant pour diminuer les désagréments associés à l'injection intramusculaire/sous-cutanée. La durée du traitement dépend des paramètres cliniques au début du traitement ou pendant le traitement (prévision de la taille finale, vitesse de la croissance, âge osseux et/ou accélération de l'âge osseux) et est décidée en accord avec le pédiatre et le représentant légal et le cas échéant, l'enfant traité. L'âge osseux doit être surveillé pendant le traitement à 6-12 mois d'intervalle. Chez les filles ayant un âge osseux supérieur à 12 ans et chez les garçons ayant un âge osseux supérieur à 13 ans, l'arrêt du traitement doit être envisagé en prenant en compte les paramètres cliniques. Chez les filles, une grossesse doit être exclue avant le début du traitement. La survenue d'une grossesse pendant le traitement ne peut pas être exclue. Dans ce cas, un avis médical doit être demandé. <u>Note</u> : L'administration doit se faire à intervalle de 30 ± 2 jours pour prévenir la réapparition des symptômes de la puberté précoce.
[…]	[…]
4.3 Contre- indications : - Hypersensibilité à la GnRH, aux analogues de la GnRH ou à l'un des constituants. - Hémorragie génitale de cause non déterminée. […]	**4.3. Contre-indications** Hypersensibilité au principe actif, à la GnRH, aux analogues de la GnRH ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 Chez les filles avec puberté précoce centrale : grossesse et allaitement, hémorragie génitale de cause non déterminée. […]
4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi :	**4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**
<u>Mises en garde</u> 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.	**<u>Mises en garde spéciales</u>** Il existe un risque accru de survenue de dépression incidente (qui peut être sévère) chez les patients traités par agonistes de la GnRH, tels que la leuproréline. Les patients doivent être informés en conséquence et traités de façon appropriée si des symptômes apparaissent. Une apoplexie hypophysaire peut survenir de façon très rare lors de la première administration chez des patients présentant un adénome hypophysaire, en particulier gonadotrope. Les symptômes qui peuvent évoquer cette pathologie sont des céphalées et des troubles visuels. Les traitements par privation androgénique peuvent allonger l'intervalle QT. Chez les patients ayant un antécédent ou des facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT et chez les patients recevant un traitement concomitant qui risque d'allonger l'intervalle QT (voir rubrique 4.5), le rapport bénéfice risque incluant le risque potentiel de torsade de pointe devra être évalué avant l'instauration du

Cancer de la prostate **Mise en route du traitement :** […]	traitement par ENANTONE. *Cancer de la prostate* **Mise en route du traitement** : […] Une privation androgénique à long terme, consécutive à une orchidectomie bilatérale ou à l'administration d'analogues de la GnRH, est associée à une augmentation du risque de perte osseuse qui, chez les patients présentant des facteurs de risques supplémentaires, peut conduire à l'ostéoporose et à une augmentation du risque de fracture osseuse (voir rubrique 4.8). Des données épidémiologiques ont montré que des modifications métaboliques (par exemple réduction de la tolérance au glucose ou aggravation d'un diabète préexistant) ainsi qu'une augmentation du risque de maladie cardiovasculaire peuvent survenir pendant un traitement par privation androgénique. Toutefois, les données prospectives n'ont pas confirmé le lien entre le traitement par analogues de la GnRH et une augmentation de la mortalité cardiovasculaire. Les patients à haut risque de maladies cardiovasculaires ou métaboliques doivent être surveillés de façon appropriée.
Endométriose, cancer du sein métastatique et traitement pré-opératoire des fibromes utérins […] *Cancer du sein métastatique […]* **Précautions d'emploi** *Cancer de la prostate* […] *Endométriose, cancer du sein et traitement pré-opératoire des fibromes utérins* […]	*Endométriose, cancer du sein métastatique et Endométriose, cancer du sein métastatique et traitement pré-opératoire des fibromes utérins* […] *Cancer du sein métastatique* […] **Précautions d'emploi** *Cancer de la prostate* […] *Endométriose, cancer du sein et traitement pré-opératoire des fibromes utérins* […] *Puberté précoce centrale :* Avant de commencer le traitement, un diagnostic précis de puberté précoce centrale idiopathique et/ou neurogénique doit être posé. Le traitement est un traitement au long cours, adapté de manière individuelle. ENANTONE LP 3,75 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 IM de doses supérieures aux doses recommandées), l'absorption de leuproréline peut être diminuée. Dans ce cas les paramètres hormonaux (testostérone, estradiol) doivent être surveillés à intervalle de 2 semaines (voir rubrique 4.2). Le traitement des enfants avec une tumeur cérébrale évolutive doit faire l'objet d'une évaluation individuelle attentive du rapport bénéfices risques. Après la première injection chez les filles, des saignements vaginaux, des spotting et des sécrétions peuvent apparaître en signe de privation hormonale. L'apparition de saignements vaginaux au-delà des deux premiers mois de traitement doit être explorée. Le traitement par les agonistes de la GnRH peut entraîner une diminution de la densité minérale osseuse (DMO). Toutefois, après l'arrêt du traitement, l'accroissement 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.
4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions Sans objet.	**4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions** Les traitements par privation androgénique pouvant allonger l'intervalle QT, l'utilisation concomitante d'ENANTONE avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT ou avec des médicaments induisant des torsades de pointe tels que les antiarythmiques de classe IA (par exemple quinidine, disopyrapide) ou de classe III (par exemple amiodarone, sotalol, dofetilide, ibutilide), méthadone, moxifloxacine, antipsychotiques, etc… devra être évaluée avec prudence (voir rubrique 4.4).
[…] **4.8 Effets indésirables** **Dans tous les cas :** […]	**[…]** **4.8. Effets indésirables** **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. […] De très rares cas de réactions anaphylactiques ont été rapportées (urticaire, angiœdème et exceptionnellement choc anaphylactique) aussi bien chez les adultes que chez les enfants traités par la leuproréline.
Cancer de la prostate :	**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 cardiaques : Fréquence inconnue : allongement de l'intervalle QT (voir rubriques 4.4 et 4.5) Affections vasculaires: Très fréquent: bouffées de chaleur. Fréquent: lymphœdème. Troubles généraux et anomalies au site d'administration: Très fréquent: fatigue. Fréquent: réaction au point d'injection, douleur, œdème 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 (voir Mises en garde) : […] **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.	Mise en route du traitement (voir rubrique 4.4) : […] 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%).

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 :**	Variations de la densité osseuse : Une diminution de la densité osseuse a été rapportée dans la littérature médicale chez les hommes ayant bénéficié d'une orchidectomie ou ceux traités par un agoniste de la GnRH. Il est probable qu'un traitement à long terme par la leuproréline révèle des signes d'aggravation d'ostéoporose, en ce qui concerne l'augmentation du risque de fracture d'origine ostéoporotique. **Endométriose 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, 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, alopécie, 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. **Description d'une sélection d'effets indésirables**
[…]	[…]
Cancer du sein métastatique :	**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.

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.	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. **Puberté précoce centrale:** A l'initiation du traitement, une augmentation importante de courte durée du taux d'hormones sexuelles apparaît, suivie d'une diminution jusqu'aux valeurs 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), cas isolés, non connus (ne pouvant être estimés à partir des données disponibles). Affections du système immunitaire: Très rare: réactions allergiques générales (fièvre, rash, démangeaisons, réactions anaphylactiques). Affections du système nerveux: Fréquent: céphalées. Comme pour les autres produits de cette classe, de très rares cas d'aplopléxie hypophysaire ont été rapportés après une administration chez les patients présentant un adénome hypophysaire Affections gastro-intestinales: Fréquent: douleur abdominale/crampes abdominales, nausées/vomissements 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, sécrétions vaginales. Peu fréquent: leucorrhées. Note : en général, l'apparition de saignements vaginaux avec un traitement continu (consécutifs à une possible hémorragie de privation dans le premier mois de traitement) doit être évaluée comme un signe de potentiel sous-dosage. La suppression hypophysaire doit ensuite être confirmée par un test LHRH. 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. **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.ansm.sante.fr.
[…] **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES** **5.1 Propriétés pharmacodynamiques** […] 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.	[…] **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES** **5.1. Propriétés pharmacodynamiques** […] Chez l'enfant, l'inhibition réversible de la libération gonadotrope hypophysaire se manifeste par la diminution consécutive des taux d'estradiol (E2) ou de testostérone proches des valeurs observées à la pré-puberté. La stimulation gonadique initiale peut être responsable de petites hémorragies génitales chez les filles qui ont déjà leurs règles au début du traitement. Une hémorragie de privation peut apparaître en début de traitement. Les 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.

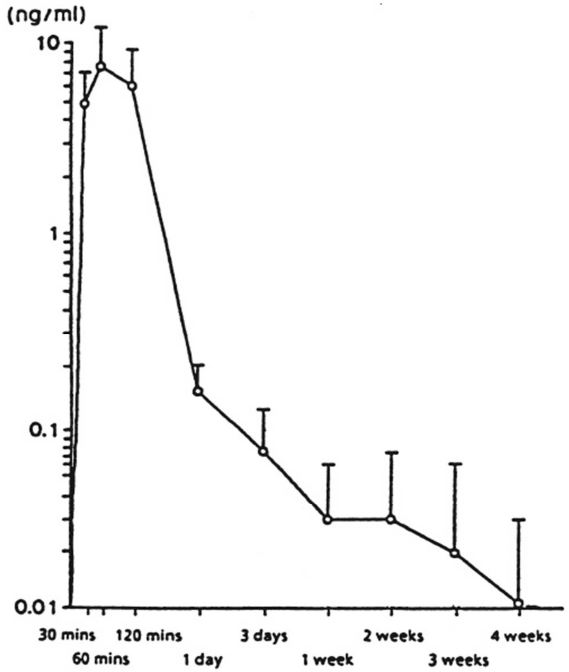
5.2 Propriétés pharmacocinétiques […]	Dans une étude clinique au long cours chez des enfants traités par leuproréline à des doses supérieures à 15 mg par mois pendant plus de 4 ans la reprise de la progression de la puberté a été observée à l'arrêt du traitement. Le suivi de 20 femmes jusqu'à l'âge adulte a montré un cycle menstruel normal chez 80% d'entre elles et 12 grossesses chez 7 des 20 femmes y compris des grossesses multiples pour 4 sujets. **5.2. Propriétés pharmacocinétiques** […] *Chez les enfants :* La Figure 1 présente les concentrations sériques de leuproréline après une administration SC 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 ± 3,59 ng/ml). L' ASC_{0-672} est de 105,78 ± 52,40 ng x hr/ml.  Figure 1: concentrations sériques de leuproréline après administration SC de 30 µg/kg de poids corporel d'acétate de leuproréline (n=6) (moyenne +/- écart-type)

Table 2: Comparaison des RCP d'ENANTONE LP (leuproréline) 11,25 mg, microsphères et solution pour usage parentéral (SC ou IM) à libération prolongée

RCP du 12 mai 2011	RCP de Juillet 2016

4. DONNEES CLINIQUES **4.2 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.	**4. DONNEES CLINIQUES** **4.2. Posologie et mode d'administration** **Cancer de la prostate:** Une injection sous-cutanée ou intra-musculaire 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.	Dans l'indication « Traitement concomitant et adjuvant à la radiothérapie externe dans le cancer de la prostate localement avancé (stade T3-T4 de la classification TNM ou stade C de la classification AUA) », il est recommandé de poursuivre le traitement pendant 3 ans. Chez les patients traités par analogues de la GnRH pour un cancer de la prostate métastatique, le traitement est généralement maintenu en cas de développement d'un cancer de la prostate résistant à la castration. Il convient de tenir compte des recommandations en vigueur.
[…]	**Endométriose:** Une injection sous-cutanée ou intra-musculaire à renouveler tous les 3 mois. […]
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.	**Puberté précoce centrale:** Le traitement des enfants par la leuproréline doit se faire sous la surveillance générale d'un endocrino-pédiatre, d'un pédiatre ou d'un endocrinologue ayant une expertise dans le traitement de la puberté précoce centrale. Le schéma posologique doit être adapté individuellement. La dose initiale recommandée dépend du poids corporel. Enfants d'un poids supérieur ou égal à 20 kg : La dose administrée sera de 2 ml (11,25 mg d'acétate de leuproréline) de suspension reconstituée à partir des 130,0 mg de microcapsules dans 2 ml de solvant, tous les 3 mois, en une seule injection sous-cutanée. 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 ml (5,625 mg d'acétate de leuproréline) soit la moitié du volume de la suspension reconstituée à partir des 130,0 mg de microcapsules dans 2 ml de solvant, tous les 3 mois, en une seule injection sous-cutanée. Le reste de la suspension doit être éliminé. La prise de poids de l'enfant doit être surveillée. Selon l'activité de la puberté précoce centrale, il peut être nécessaire d'augmenter la dose en présence d'une suppression insuffisante (détection clinique par exemple spotting ou suppression gonadotrope insuffisante confirmée par le test LHRH). La dose efficace minimale trimestrielle à administrer doit être déterminée par un test LHRH. Des abcès stériles au site d'injection apparaissent fréquemment quand la leuproréline est administrée en

	intramusculaire à des doses supérieures aux doses recommandées. C'est pourquoi, dans ce cas, le médicament doit être administré en sous-cutané (voir rubrique 4.4). Il est recommandé d'utiliser les volumes les plus faibles possible pour l'injection chez l'enfant pour diminuer les désagréments associés à l'injection intramusculaire/sous-cutanée. La durée du traitement dépend des paramètres cliniques au début du traitement ou pendant le traitement (prévision de la taille finale, vitesse de la croissance, âge osseux et/ou accélération de l'âge osseux) et est décidée en accord avec le pédiatre et le représentant légal et le cas échéant, l'enfant traité. L'âge osseux doit être surveillé pendant le traitement à 6-12 mois d'intervalle. Chez les filles ayant un âge osseux supérieur à 12 ans et chez les garçons ayant un âge osseux supérieur à 13 ans, l'arrêt du traitement doit être envisagé en prenant en compte les paramètres cliniques. Chez les filles, une grossesse doit être exclue avant le début du traitement. La survenue d'une grossesse pendant le traitement ne peut pas être exclue. Dans ce cas, un avis médical doit être demandé. Note : L'administration doit se faire à intervalle de 90 ± 2 jours pour prévenir la réapparition des symptômes de la puberté précoce.
4.3 Contre- indications Ce médicament ne doit pas être prescrit en cas : - 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.	**4.3. Contre-indications** Ce médicament ne doit pas être prescrit en cas : Hypersensibilité au principe actif, à la GnRH, aux analogues de la GnRH ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 Chez les filles avec puberté précoce centrale : grossesse et allaitement, 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.
4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières 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	**4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi** **Mises en garde spéciales** Il existe un risque accru de survenue de dépression incidente (qui peut être sévère) chez les patients traités par agonistes de la GnRH, tels que la leuproréline. Les patients doivent être informés en conséquence et traités de façon appropriée si des symptômes apparaissent. Une apoplexie hypophysaire peut survenir de façon très rare lors de la première administration chez des patients présentant un adénome hypophysaire, en particulier gonadotrope. Les symptômes qui peuvent évoquer cette pathologie sont des céphalées et des troubles visuels. Les traitements par privation androgénique peuvent allonger l'intervalle QT. Chez les patients ayant un antécédent ou des facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT et chez les

et des troubles visuels.	patients recevant un traitement concomitant qui risque d'allonger l'intervalle QT (voir rubrique 4.5), le rapport bénéfice risque incluant le risque potentiel de torsade de pointe devra être évalué avant l'instauration du traitement par ENANTONE.
- Cancer de la prostate : […]	*Cancer de la prostate:* […] Une privation androgénique à long terme, consécutive à une orchidectomie bilatérale ou à l'administration d'analogues de la GnRH, est associée à une augmentation du risque de perte osseuse qui, chez les patients présentant des facteurs de risques supplémentaires, peut conduire à l'ostéoporose et à une augmentation du risque de fracture osseuse (voir rubrique 4.8). Des données épidémiologiques ont montré que des modifications métaboliques (par exemple réduction de la tolérance au glucose ou aggravation d'un diabète préexistant) ainsi qu'une augmentation du risque de maladie cardiovasculaire peuvent survenir pendant un traitement par privation androgénique. Toutefois, les données prospectives n'ont pas confirmé le lien entre le traitement par analogues de la GnRH et une augmentation de la mortalité cardiovasculaire. Les patients à haut risque de maladies cardiovasculaires ou métaboliques doivent être surveillés de façon appropriée.
- Endométriose : […]	*Endométriose:* […]
Précautions particulières d'emploi	**Précautions d'emploi**
- Cancer de la prostate : […]	*Cancer de la prostate:* […]
- Endométriose : […]	*Endométriose :* […] En cas d'administration prolongée, il est recommandé de surveiller la masse osseuse afin de mieux prendre en compte le risque d'ostéoporose (voir rubrique 4.8). *Puberté précoce centrale :* Avant de commencer le traitement, un diagnostic précis de puberté précoce centrale idiopathique et/ou neurogénique doit être posé. Le traitement est un traitement au long cours, adapté de manière individuelle. ENANTONE LP 11,25 mg doit être administré dans la mesure du possible de manière régulière tous les 3 mois. Un retard exceptionnel de quelques jours dans la date de l'injection (90 +/- 2 jours) n'influence pas les résultats du traitement. Dans le cas d'un abcès stérile au site d'injection (principalement rapporté en cas d'administration IM de doses supérieures aux doses recommandées), l'absorption de leuproréline peut être diminuée. Dans ce cas les paramètres hormonaux (testostérone, estradiol) doivent être surveillés à intervalle de 2 semaines (voir rubrique 4.2). Le traitement des enfants avec une tumeur cérébrale évolutive doit faire l'objet d'une évaluation individuelle attentive du rapport bénéfices risques. Après la première injection chez les filles, des saignements vaginaux, des spotting et des sécrétions peuvent apparaître en signe de privation hormonale. L'apparition de saignements vaginaux au-delà des deux premiers

	mois de traitement doit être explorée. Le traitement par les agonistes de la GnRH peut entraîner une diminution de la densité minérale osseuse (DMO). Toutefois, après l'arrêt du traitement, l'accroissement 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.
4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions Sans objet.	**4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions** Les traitements par privation androgénique pouvant allonger l'intervalle QT, l'utilisation concomitante d'ENANTONE avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT ou avec des médicaments induisant des torsades de pointe tels que les antiarythmiques de classe IA (par exemple quinidine, disopyrapide) ou de classe III (par exemple amiodarone, sotalol, dofetilide, ibutilide), méthadone, moxifloxacine, antipsychotiques, etc… devra être évaluée avec prudence (voir rubrique 4.4).
4.8 Effets indésirables 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 :	**4.8. Effets indésirables** **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. 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. 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 cardiaques : Fréquence inconnue : allongement de l'intervalle QT (voir rubriques 4.4 et 4.5) Affections vasculaires : Très fréquent : bouffées de chaleur. Fréquent : lymphœdème. Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Très fréquent : fatigue. Fréquent : réaction au point d'injection, douleur, œdème 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 :

Instauration du traitement (voir rubrique 4.4.) : - 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, alopécie, somnolence. Endométriose :	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 (voir rubrique 4.4) : elle est parfois accompagnée d'une accentuation des signes cliniques et des symptômes (en particulier des douleurs osseuses). Quelques cas d'aggravation d'une hématurie préexistante ou d'une obstruction urinaire, de sensations de faiblesse ou de paresthésies des membres inférieurs ont été signalés avec les analogues de la GnRH. Ces manifestations sont habituellement transitoires, disparaissant en 1 à 2 semaines lors de la poursuite du traitement. Néanmoins, la possibilité d'une exacerbation temporaire des symptômes durant les premières semaines de traitement doit être prise en compte chez des malades menacés par la survenue de désordres neurologiques ou chez ceux présentant une obstruction urinaire. En cours de traitement : Les effets indésirables les plus fréquents liés à l'activité pharmacologique du produit sont: bouffées de chaleur, sueurs, impuissance, diminution de la libido et diminution de la taille des testicules. Avec d'autres agonistes de la GnRH, d'autres effets indésirables ont été observés : fièvre (de l'ordre de 3 à 4 %), palpitations, troubles de la vue, chute des cheveux, modification de la tolérance au glucose, leucopénie et 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 bénéficié d'une orchidectomie ou ceux traités par un agoniste de la GnRH. Il est probable qu'un traitement à long terme par la leuproréline révèle des signes d'aggravation d'ostéoporose, en ce qui concerne l'augmentation du risque de fracture d'origine ostéoporotique. **Endométriose :** Les effets indésirables rapportés avec une fréquence supérieure ou égale à 0,5% chez des patientes recevant de la leuproréline sont listés ci-dessous selon la classification MedDRA (par classe organe et de fréquence absolue). Les fréquences sont définies comme suit: très fréquent (> 1/10), fréquent (> 1/100, < 1/10), peu fréquent (> 1/1 000, < 1/100), rare (> 1/10 000, < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), 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, alopécie, 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 : […] **En cours de traitement** : […] 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	Instauration du traitement : […] En cours de traitement : […] **Puberté précoce centrale :** A l'initiation du traitement, une augmentation importante de courte durée du taux d'hormones sexuelles apparaît, suivie d'une diminution jusqu'aux valeurs de la pré-puberté. En raison de ces effets pharmacologiques, des effets indésirables peuvent survenir, particulièrement au début du traitement Les effets indésirables rapportés avec une fréquence supérieure ou égale à 0,5% chez des patients recevant de la leuproréline sont listés ci-dessous selon la classification MedDRA (par classe organe et de fréquence absolue). Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (> 1/10), fréquent (> 1/100, < 1/10), peu fréquent (> 1/1 000, < 1/100), rare (> 1/10 000, < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), cas isolés, non connus (ne pouvant être estimés à partir des données disponibles). Affections du système immunitaire: Très rare: réactions allergiques générales (fièvre, rash, démangeaisons, réactions anaphylactiques). Affections du système nerveux: Fréquent: céphalées. Comme pour les autres produits de cette classe, de très rares cas d'aplopléxie hypophysaire ont été rapportés après une administration chez les patients présentant un adénome hypophysaire Affections gastro-intestinales: Fréquent: douleur abdominale/crampes abdominales, nausées/vomissements. 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, sécrétions vaginales. Peu fréquent: leucorrhées. Note : en général, l'apparition de saignements vaginaux avec un traitement continu (consécutifs à une possible hémorragie de privation dans le premier mois de traitement) doit être évaluée comme un signe de potentiel sous-dosage. La suppression hypophysaire doit ensuite être confirmée par un test LHRH. 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.

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.	**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.ansm.sante.fr.
5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES	**5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**
• **5.1 Propriétés pharmacodynamiques** […] **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	**5.1. Propriétés pharmacodynamiques** […] **Chez l'enfant**, l'inhibition réversible de la libération gonadotrope hypophysaire se manifeste par la diminution consécutive des taux d'estradiol (E2) ou de testostérone proches des valeurs observées à la pré-puberté. La stimulation gonadique initiale peut être responsable de petites hémorragies génitales chez les filles qui ont déjà leurs règles au début du traitement. Une hémorragie de privation peut apparaître en début de traitement. Les 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.
5.2 Propriétés pharmacocinétiques […]	**5.2. Propriétés pharmacocinétiques** […] *Chez les enfants :*

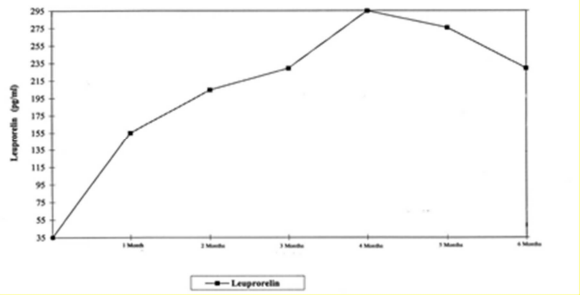
	La Figure 1 présente les concentrations sériques de leuproréline pendant les 6 premiers mois de traitement après administration SC d'acétate de leuproréline 3 mois (2 injections). Après la première injection, les concentrations sériques augmentent pour atteindre leur maximum au 4ème mois (294,79 pg/ml ± 105,42) et diminuent légèrement jusqu'au 6ème mois (229,02 pg/ml ± 103,33).  Figure 1: concentrations sériques de leuproréline pendant les 6 premiers mois de traitement par acétate de leuproréline 3 mois (2 injections SC) (n=42-43)

Table 3: Comparaison des RCP pour ENANTONE LP (leuproréline) 30 mg, poudre et solvant pour suspension injectable (SC) à libération prolongée en seringue pré-remplie

RCP du 12/05/2011	RCP de juillet 2016
4. DONNEES CLINIQUES	**4. DONNEES CLINIQUES**
4.2. Posologie et mode d'administration […]	**4.2. Posologie et mode d'administration** **[…]** Chez les patients traités par analogues de la GnRH pour un cancer de la prostate métastatique, le traitement est généralement maintenu en cas de développement d'un cancer de la prostate résistant à la castration. Il convient de tenir compte des recommandations en vigueur.
4.3. Contre- indications	**4.3. Contre-indications**
Ce médicament ne doit pas être prescrit en cas d'hypersensibilité à la GnRH, aux analogues de la GnRH ou à l'un des constituants.	Hypersensibilité au principe actif, à la GnRH, aux analogues de la GnRH ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi	**4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

• **Mises en garde spéciales** […] Veiller à ne pas injecter la suspension par voie intra-artérielle. • **Précautions particulières d'emploi** […] **4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions** Sans objet **4.8. Effets indésirables** Ils sont en partie dus à l'activité pharmacologique du produit, soit la privation hormonale. La fréquence d'observation des évènements indésirables au cours des essais cliniques avec ENANTONE LP 30 mg est définie comme suit : très fréquente (>1/10),	**Mises en garde spéciales** […] Dépression 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. Risque cardiovasculaire et métabolique Des données épidémiologiques ont montré que des modifications métaboliques (par exemple réduction de la tolérance au glucose ou aggravation d'un diabète préexistant) ainsi qu'une augmentation du risque de maladie cardiovasculaire peuvent survenir pendant un traitement par privation androgénique. Toutefois, les données prospectives n'ont pas confirmé le lien entre le traitement par analogues de la GnRH et une augmentation de la mortalité cardiovasculaire. Les patients à haut risque de maladies cardiovasculaires ou métaboliques doivent être surveillés de façon appropriée. Les traitements par privation androgénique peuvent allonger l'intervalle QT. Chez les patients ayant un antécédent ou des facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT et chez les patients recevant un traitement concomitant qui risque d'allonger l'intervalle QT (voir rubrique 4.5), le rapport bénéfice risque incluant le risque potentiel de torsade de pointe devra être évalué avant l'instauration du traitement par ENANTONE. Veiller à ne pas injecter la suspension par voie intra-artérielle. **Précautions d'emploi** […] **4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions** Les traitements par privation androgénique pouvant allonger l'intervalle QT, l'utilisation concomitante d'ENANTONE avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT ou avec des médicaments induisant des torsades de pointe tels que les antiarythmiques de classe IA (par exemple quinidine, disopyrapide) ou de classe III (par exemple amiodarone, sotalol, dofetilide, ibutilide), méthadone, moxifloxacine, antipsychotiques, etc… devra être évaluée avec prudence (voir rubrique 4.4). **4.8. Effets indésirables** Ils sont en partie dus à l'activité pharmacologique du produit, soit la privation hormonale. La fréquence d'observation des évènements indésirables au cours des essais cliniques et de l'expérience post-

fréquente (>1/100, <1/10), peu fréquente (> 1/1 000, < 1/100), rare (> 1/10 000, < 1/1 000), très rare (< 10 000). **Troubles du système immunitaire** […] **Troubles du système métabolique et nutritionnel** […] **Troubles psychiatriques** *Fréquent :* dépression, qui peut aussi être en rapport avec la maladie sous-jacente. **Troubles du système nerveux** […] **Troubles vasculaires** […]	commercialisation avec ENANTONE LP 30 mg sont énumérés ci-dessous par catégorie de fréquence. Les catégories sont définies comme suit : très fréquente (> 1/10), fréquente (> 1/100, < 1/10), peu fréquente (> 1/1 000, < 1/100), rare (> 1/10 000, < 1/1 000), très rare (< 1/10 000). **Troubles du système immunitaire** […] **Troubles du système métabolique et nutritionnel** […] **Troubles psychiatriques** *Fréquent :* Altération d'humeur, dépression ont été fréquemment observées lors des traitements à long terme et peu fréquemment lors des traitements à court terme. **Troubles du système nerveux** […] **Affections cardiaques :** *Fréquence inconnue :* allongement de l'intervalle QT (voir rubriques 4.4 et 4.5) **Troubles vasculaires […]** **Variations de la densité osseuse :** Une diminution de la densité osseuse a été rapportée dans la littérature médicale chez les hommes ayant bénéficié d'une orchidectomie ou ceux traités par un agoniste de la GnRH. Il est probable qu'un traitement à long terme par la leuproréline révèle des signes d'aggravation d'ostéoporose, en ce qui concerne l'augmentation du risque de fracture d'origine ostéoporotique (voir rubrique 4.4). **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.ansm.sante.fr. […]