

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ENANTONE 3,75 mg/ml polvere e solvente per sospensione iniettabile a rilascio prolungato per uso intramuscolare o sottocutaneo.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una siringa pre-riempita contiene leuprorelina acetato 3,75 mg.

Eccipiente con effetti noti: sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per sospensione iniettabile a rilascio prolungato per uso intramuscolare o sottocutaneo.

Polvere bianca e solvente per sospensione iniettabile chiaro, incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Nell'uomo:

Carcinoma della prostata e suoi secondarismi.

Nella donna:

Endometriosi a localizzazione genitale ed extragenitale (stadi I-IV).

Carcinoma della mammella in donne in pre e perimenopausa ove sia indicato il trattamento ormonale.

Fibromi uterini.

Terapia prechirurgica – della durata di tre mesi – degli interventi di miomectomia e isterectomia nella paziente metrorragica; trattamento pre-chirurgico – della durata di un mese – degli interventi di ablazione endometriale e di resezione dei setti endouterini per via isteroscopica.

Nei bambini:

Trattamento della pubertà precoce centrale (prima dei 9 anni nella bambina e prima dei 10 anni nel bambino).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Sia nell'uomo che nella donna il dosaggio necessario è pari a 3,75 mg (intero contenuto della siringa pre-riempita) di principio attivo da somministrare una volta al mese.

La durata del trattamento dell'endometriosi è fino a 6 mesi.

La durata del trattamento dei fibromi uterini è fino a 6 mesi.

Popolazione pediatrica

Il trattamento dei bambini con leuporelina acetato dovrebbe avvenire sotto la supervisione generale dell'endocrinologo pediatrico.

Lo schema posologico deve essere adattato individualmente.

La dose iniziale raccomandata dipende dal peso corporeo.

Bambini con peso corporeo ≥ 20 kg

1 ml (3,75 mg ovvero l'intero contenuto della siringa pre-riempita) una volta al mese come singola iniezione sottocutanea.

Bambini con un peso corporeo < 20 kg

In questi rari casi, il seguente dosaggio deve essere somministrato secondo l'attività clinica della pubertà precoce centrale:

0,5 ml (1,88 mg ovvero metà del contenuto della siringa pre-riempita) una volta al mese come singola iniezione sottocutanea. Il resto della sospensione deve essere eliminata. L'aumento ponderale del bambino deve essere monitorato.

A seconda dell'attività della pubertà precoce centrale, può essere necessario aumentare il dosaggio in presenza di soppressione inadeguata (evidenza clinica ad esempio spotting o inadeguata soppressione della gonadotropina nel test GnRH). La dose minima efficace mensile da somministrare deve quindi essere determinata mediante il test GnRH.

Si sono spesso verificati ascessi sterili al sito di iniezione, quando leuporelina acetato è stata somministrata per via intramuscolare a dosaggi maggiori rispetto a quelli raccomandati. Pertanto, in tali casi, il farmaco deve essere somministrato per via sottocutanea (vedere paragrafo 4.4).

Si raccomanda di utilizzare i volumi più bassi possibili per le iniezioni nei bambini al fine di diminuire l'inconveniente che è associato con l'iniezione intramuscolare/sottocutanea.

La durata del trattamento dipende dai parametri clinici all'inizio o durante il corso del trattamento (prognosi dell'altezza finale, velocità di crescita, età ossea e/o accelerazione dell'età ossea) e viene decisa dal pediatra insieme al tutore e, se del caso, al bambino trattato. L'età ossea deve essere monitorata durante il trattamento a intervalli di 6-12 mesi.

Nelle ragazze con maturazione ossea di età superiore a 12 anni e ragazzi con maturazione ossea superiore a 13 anni deve essere considerata la sospensione del trattamento tenendo conto dei parametri clinici.

Nelle ragazze, deve essere esclusa una gravidanza prima dell'inizio del trattamento. Il verificarsi di una gravidanza durante il trattamento non può essere generalmente escluso. In questi casi, deve essere contattato il medico.

Note:

L'intervallo di somministrazione deve essere di 30 ± 2 giorni al fine di evitare il ripetersi dei sintomi da pubertà precoce.

Modo di somministrazione

ENANTONE deve essere preparato, ricostituito e somministrato solamente da professionisti sanitari che hanno familiarità con queste procedure.

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 o ad altri GnRH analoghi sintetici o derivati.

Gravidanza. Allattamento.

Controindicato in presenza di sanguinamenti vaginali non diagnosticati.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Dati epidemiologici hanno mostrato che l'inibizione della produzione di un ormone sessuale endogeno che avviene durante la terapia di deprivazione androgenica o deprivazione estrogenica (per esempio in donne in menopausa), è associata a cambiamenti metabolici (per esempio steatosi epatica, riduzione della tolleranza al glucosio o aggravamento di diabete preesistente) nonché ad un aumentato rischio di malattie cardiovascolari. Tuttavia, i dati prospettici non hanno confermato il collegamento tra il trattamento con analoghi del GnRH ed un aumento della mortalità cardiovascolare. I pazienti ad alto rischio di cambiamenti o sindromi metaboliche o di malattie cardiovascolari devono essere adeguatamente monitorati.

La terapia di deprivazione androgenica può prolungare l'intervallo QT.

Nei pazienti con una storia di prolungamento dell'intervallo QT o con fattori di rischio per il prolungamento dell'intervallo QT e nei pazienti che ricevono medicinali concomitanti che possono prolungare l'intervallo QT (vedere paragrafo 4.5), prima di iniziare il trattamento con ENANTONE i medici devono valutare il rapporto rischio-beneficio di ciascun medicinale inclusa la possibilità di Torsioni di punta.

Sono stati riportati casi di crisi convulsive nei rapporti post-commercializzazione in pazienti in trattamento con leuprorelina acetato e tali eventi sono stati riportati sia nei bambini che negli adulti, con o senza anamnesi di epilessia, disturbi convulsivi o fattori di rischio per convulsioni. C'è un aumento del rischio di depressione incidente (che può essere grave) in pazienti in trattamento con agonisti GnRH, come leuprorelina. I pazienti devono essere informati di conseguenza e trattati in modo appropriato se i sintomi si manifestano.

Ipertensione endocranica idiopatica

Nei pazienti che hanno assunto leuprorelina sono stati segnalati casi di ipertensione endocranica idiopatica (*pseudotumor cerebri*). È necessario avvertire i pazienti in merito ai segni e ai sintomi di ipertensione endocranica idiopatica, inclusa cefalea severa o ricorrente, disturbi della visione e tinnito. In caso di ipertensione endocranica idiopatica, deve essere valutata l'opportunità di sospendere la somministrazione di leuprorelina.

Reazioni avverse cutanee severe

In associazione al trattamento con leuprorelina sono state riportate reazioni avverse cutanee severe (Severe cutaneous adverse reactions, SCAR), inclusa la sindrome di Stevens-Johnson (SJS) e la necrolisi epidermica tossica (TEN), che possono essere potenzialmente letali o letali. Al momento della prescrizione i pazienti devono essere informati sui segni e sintomi e monitorati attentamente per reazioni cutanee severe. Se si manifestano segni e sintomi che suggeriscono l'insorgenza di queste reazioni, è necessario sospendere immediatamente il trattamento con leuprorelina e prendere in considerazione un trattamento alternativo (come opportuno).

Nell'uomo, nella fase iniziale di trattamento del tumore prostatico con gli analoghi GnRH, possono verificarsi isolati casi di peggioramento della sintomatologia clinica, come ad esempio ostruzione del tratto urinario ed ematuria (come sintomi urinari), in seguito ad un aumento temporaneo del livello di testosterone. Nei pazienti con compressione del midollo spinale a

causa di metastasi alla colonna vertebrale si possono verificare dolore osseo, debolezza degli arti inferiori e parestesia (come sintomi neurologici), di tipo transitorio (vedere paragrafo 4.8). Ciò giustifica un controllo medico particolarmente attento durante le prime settimane di trattamento per i pazienti portatori di ostruzione delle vie urinarie e per i malati che presentano metastasi vertebrali.

Per la stessa ragione, all'inizio del trattamento i soggetti che presentano segni premonitori di compressione midollare devono essere attentamente controllati.

Nel periodo iniziale di trattamento, si può notare un aumento transitorio della fosfatasi acida. Queste manifestazioni sono abitualmente transitorie, e scompaiono in una o due settimane dall'inizio del trattamento.

Può essere utile verificare periodicamente la testosteronemia che non deve essere superiore a 1 ng/ml, il PSA e la fosfatasi acida, che nelle prime settimane di trattamento possono transitoriamente aumentare.

La risposta terapeutica può essere valutata a livello osseo attraverso esame scintigrafico e/o tomografico; a livello prostatico la risposta verrà valutata attraverso ecografia e/o tomografia (oltre l'esame clinico e l'esplorazione rettale).

In caso di deprivazione androgenica prolungata, orchietomia bilaterale o somministrazione di GnRH analoghi può essere utile verificare periodicamente i valori di densitometria ossea in quanto si può verificare uno stato di ipoandrogenismo che induce una riduzione del contenuto minerale osseo.

In pazienti che presentano fattori di rischio addizionali, può portare a osteoporosi e ad un aumentato rischio di fratture ossee.

Malattie cardiovascolari

È stato segnalato un aumentato rischio di insorgenza di infarto miocardico, morte cardiaca improvvisa e ictus associato all'uso di agonisti del GnRH negli uomini. Sulla base delle probabilità riportate, il rischio sembra basso e deve essere attentamente valutato sulla base dei fattori di rischio cardiovascolari nel momento in cui viene impostato il trattamento dei pazienti con cancro alla prostata. I pazienti trattati con agonisti del GnRH devono essere controllati per i sintomi e i segni che possono suggerire lo sviluppo di una malattia cardiovascolare e devono essere gestiti in accordo alla corrente pratica clinica.

Nella donna affetta da endometriosi e da fibromi uterini l'eventuale insorgenza di metrorragie gravi in corso di trattamento è da considerarsi anormale e comporta la verifica del tasso di estradiolo plasmatico che, se inferiore a 50 pg/ml, richiede indagini per l'identificazione di eventuali lesioni organiche associate.

Prima della somministrazione di leuprorelina acetato, il sanguinamento vaginale grave non diagnosticato (vedere paragrafo 4.3) deve essere investigato, la diagnosi deve essere confermata e si dovrà intervenire opportunamente.

In caso di insorgenza di sanguinamento vaginale grave durante il trattamento, la paziente dovrà essere monitorata attentamente e, qualora necessario, si dovrà intervenire opportunamente.

Prima del trattamento le donne potenzialmente fertili devono essere sottoposte ad attenti controlli per escludere una gravidanza in atto (vedere paragrafo 4.3). Durante il trattamento devono essere adottati metodi contraccettivi non ormonali. Tali metodi devono essere mantenuti fino alla ripresa del ciclo mestruale.

In caso di deprivazione estrogenica prolungata, ovariectomia bilaterale, ablazione ovarica o somministrazione di GnRH analoghi può essere utile verificare periodicamente i valori di densitometria ossea in quanto si può verificare uno stato di ipoestrogenismo che induce una riduzione del contenuto minerale osseo. In pazienti che presentano fattori di rischio addizionali, può portare a osteoporosi e ad un aumentato rischio di fratture ossee.

Nel trattamento dell'endometriosi o dei fibromi uterini, la durata del trattamento dovrebbe essere limitata a 6 mesi, in quanto il suo uso è associato ad un rischio aumentato della perdita del contenuto minerale osseo. Se è necessario ripetere il trattamento, i cambiamenti nei parametri ossei devono essere strettamente monitorati.

In un primo periodo dopo la prima somministrazione del farmaco, potrebbe verificarsi un peggioramento temporaneo del quadro clinico. Comunque, tale sintomatologia scompare proseguendo il trattamento.

Popolazione pediatrica

Nella bambina affetta da pubertà precoce la stimolazione gonadica può essere responsabile di piccole emorragie genitali dopo la prima iniezione che necessitano l'aggiunta di un trattamento adeguato solo nel caso in cui queste si manifestino oltre il primo mese di trattamento.

Prima di iniziare il trattamento, le ragazze in età fertile devono essere sottoposte a controlli per escludere una gravidanza in atto (vedere paragrafo 4.3).

Nell'infanzia: l'inibizione dell'attività gonadotropa ipofisaria si manifesta nei due sessi con la soppressione della secrezione dell'estradiolo o del testosterone, con l'abbassamento del picco di LH e con un miglioramento del rapporto età staturale/età ossea.

A causa della crescita del bambino si consiglia di controllare regolarmente che i tassi di estradiolo/testosterone rimangano bassi soprattutto nel caso il peso si avvicini ai 20 Kg.

Prima di iniziare la terapia, è necessaria una diagnosi precisa di pubertà precoce centrale idiopatica e/o neurogena.

La terapia consta di un trattamento a lungo termine, regolato individualmente. ENANTONE deve essere somministrato con la massima precisione possibile, ad intervalli mensili regolari. Un ritardo eccezionale della data di iniezione di alcuni giorni (30 ± 2 giorni) non influenza i risultati della terapia.

In caso di ascesso sterile nel sito di iniezione (principalmente riportati dopo iniezione im di dosaggio superiore a quanto raccomandato) l'assorbimento di leuprorelina acetato dal deposito può essere diminuito. In questo caso i parametri ormonali (testosterone, estradiolo) devono essere controllati ad intervalli di 2 settimane (vedere paragrafo 4.2).

Nei pazienti con tumori cerebrali progressivi, porre attenzione se il rischio da un punto di vista clinico è sostanzialmente superiore ai benefici.

Il verificarsi di sanguinamento e perdite vaginali dopo la prima iniezione può essere indicativo di sospensione ormonale nelle ragazze. Un sanguinamento vaginale che perdura oltre il primo/secondo mese di trattamento deve essere indagato.

La densità minerale ossea (BMD) può diminuire durante la terapia della pubertà precoce centrale con agonisti del GnRH. Tuttavia, dopo interruzione del trattamento, la successiva maturazione della massa ossea è conservata e il picco di accrescimento della massa ossea nella tarda adolescenza non sembra essere influenzato dal trattamento.

Può verificarsi uno scivolamento dell'epifisi femorale dopo la sospensione del trattamento con GnRH. La teoria suggerita è che le basse concentrazioni di estrogeni durante il trattamento con agonisti del GnRH indeboliscano la piastra epifisaria. L'aumento della velocità di crescita dopo la sospensione del trattamento comporta, successivamente, una riduzione della forza di taglio necessaria alla dislocazione dell'epifisi.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è essenzialmente “senza sodio”.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Poiché il trattamento di deprivazione androgenica può prolungare l'intervallo QT, deve essere attentamente valutato l'uso concomitante di ENANTONE con medicinali noti per prolungare l'intervallo QT o in grado di indurre Torsioni di punta come i medicinali antiaritmici di classe IA (ad esempio chinidina, disopiramide) o di classe III (ad esempio amiodarone, sotalolo, dofetilide, ibutilide), metadone, moxifloxacina e antipsicotici (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

ENANTONE non deve essere usato durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.3 Controindicazioni).

Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive non ormonali durante il trattamento e fino alla ripresa del ciclo mestruale.

Prima del trattamento le donne potenzialmente fertili devono essere sottoposte ad attenti controlli per escludere una gravidanza in atto.

Allattamento

ENANTONE non deve essere usato durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.3 Controindicazioni).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

ENANTONE può alterare la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari in quanto può causare disturbi visivi e capogiri.

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati sono principalmente dovuti all'azione farmacologica specifica del medicinale, ovvero alle modificazioni endocrine causate dal prodotto (soppressione della secrezione testosteronica nell'uomo e all'ipoestrogenismo similmenopausale nella donna).

I seguenti effetti indesiderati sono basati sull'esperienza maturata da studi clinici e dall'esperienza post-marketing. Le frequenze sono definite come: Molto comune ($\geq 1/10$), Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Non comune ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), Raro ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), Molto raro ($< 1/10\,000$), Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tutte le popolazioni di pazienti

Frequenza/ SOC	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
<i>Disturbi psichiatrici</i>		Depressione, cambiamento di umore (uso a lungo termine)	Cambiamento di umore (uso a breve termine)			
<i>Patologie del sistema nervoso</i>					Apoplessia dell'ipofisi (in seguito alla somministrazione iniziale in pazienti con adenoma	Crisi convulsiva, ipertension e endocranica idiopatica

					pituitario), emorragia dell'ipofisi	(<i>pseudotumor cerebri</i>) (vedere paragrafo 4.4)
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>						Sindrome di Stevens-Johnson/ne crolisi epidermica tossica (SJS/TEN) (vedere paragrafo 4.4), eruzione cutanea tossica, eritema multiforme

Tutte le popolazioni adulte

Frequenza/ SOC	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>						Anemia, leucopenia, trombocitopenia
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>						Ipersensibilità, inclusa reazione anafilattica, eruzione cutanea, prurito, orticaria, respiro sibilante, febbre e brividi
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>						Sindrome metabolica (inclusa ipertensione, dislipidemia, insulino-resistenza, alterata tolleranza al glucosio)
<i>Patologie vascolari</i>	Vampate di calore					
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>						Malattia polmonare interstiziale
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>		Artralgia	Mialgia			Riduzione della massa ossea, osteoporosi (incluse fratture del corpo vertebrale)
<i>Patologie generali e condizioni</i>		Edema				

<i>relative alla sede di somministrazione</i>						
---	--	--	--	--	--	--

Donne adulte

Gli effetti indesiderati maggiormente ricorrenti sono associati all'ipoestrogenismo. I livelli di estrogeni tornano nella norma all'interruzione del trattamento.

Lo stato di ipoestrogenismo porta ad una diminuzione lieve della densità ossea durante il trattamento, che a volte non è reversibile (vedere paragrafo 4.4).

Frequenza/ SOC	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	Cefalea (occasionalment e severa)	Capogiro, parestesia				
<i>Patologie epatobiliari</i>			Valori anomali dei test di funzionalità epatica (solitamente transitori)			Funzionalità epatica anormale (incluso ittero)
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</i>		Dolorabilità mammaria				
<i>Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione e</i>		Reazione al sito di iniezione (per esempio indurimento, eritema, dolore, ascesso, tumefazione, noduli e necrosi)				

Effetti indesiderati addizionali riportati in pazienti con tumore alla mammella o con una frequenza differente rispetto alle pazienti con endometriosi o fibromi.

Frequenza/ SOC	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>	Aumento di peso, diminuzione dell'appetito					
<i>Disturbi psichiatrici</i>		Insonnia				
<i>Patologie dell'occhio</i>		Disturbi visivi				
<i>Patologie cardiache</i>		Palpitazioni				
<i>Patologie gastrointestinali</i>	Nausea	Vomito, diarrea				

<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	Iperidrosi	Alopecia				
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>	Dolore osseo, debolezza muscolare					
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</i>	Emorragia vaginale, diminuzione della libido, secchezza vulvovaginale	Vulvovaginiti		Modifica delle dimensioni mammarie		
<i>Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	Stanchezza					

Effetti indesiderati addizionali riportati in pazienti con endometriosi/fibromi uterini o con una frequenza differente rispetto alle pazienti con tumore alla mammella.

Frequenza/ SOC	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>		Aumento di peso/variazioni di peso	Diminuzione dell'appetito			
<i>Disturbi psichiatrici</i>	Insonnia					
<i>Patologie dell'occhio</i>			Disturbi visivi			
<i>Patologie cardiache</i>			Palpitazioni			
<i>Patologie gastrointestinali</i>		Nausea	Vomito, diarrea			
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>		Iperidrosi	Alopecia			
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>		Debolezza muscolare				
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</i>		Atrofia mammaria, secchezza vulvovaginale		Modifica delle dimensioni mammarie		Vulvovaginiti, emorragia vaginale, diminuzione della

				arie		libido
<i>Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>			Stanchezza			

Può verificarsi emorragia vaginale durante la terapia a causa della degenerazione acuta dei fibromi sottomucosi (vedere paragrafo 4.4).

Uomini adulti

Nella fase iniziale della terapia, si verifica un aumento a breve termine del livello dell'ormone sessuale (fenomeno "Flare-up"). Gli eventi avversi che possono verificarsi in modo particolare all'inizio del trattamento includono ostruzione del tratto urinario (come sintomi urinari); in pazienti con compressione della colonna vertebrale possono verificarsi anche dolore osseo, debolezza alle estremità inferiori e parestesia (come sintomi neurologici) (vedere paragrafo 4.4).

Frequenza/ SOC	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molt o raro	Non nota
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>	Aumento di peso	Diminuzione dell'appetito				
<i>Disturbi psichiatrici</i>	Sonnolenza	Insonnia				
<i>Patologie del sistema nervoso</i>		Cefalea (occasionalmente grave)	Capogiro			
<i>Patologie dell'occhio</i>						Disturbi visivi
<i>Patologie cardiache</i>						Palpitazioni, prolungamento dell'intervallo QT (vedere paragrafi 4.4 e 4.5)
<i>Patologie gastrointestinali</i>		Nausea, stipsi	Vomito, diarrea			
<i>Patologie epatobiliari</i>		Funzionalità epatica anormale (incluso ittero), valori anomali dei test di funzionalità				

		epatica, solitamente transitori				
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	Iperidrosi			Alopecia		
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>	Debolezza muscolare					
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</i>	Disfunzione erettile, atrofia del testicolo, diminuzione della libido	Ginecomastia				
<i>Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	Reazione al sito di iniezione (per esempio indurimento, eritema, dolore, ascesso, tumefazione, noduli e necrosi), stanchezza					

Popolazione pediatrica

Nella fase iniziale della terapia, si verifica un aumento a breve termine del livello dell'ormone sessuale (fenomeno "Flare-up"), seguito da un calo ai valori del range pre-puberale. A causa di questo effetto farmacologico, possono verificarsi eventi avversi, in particolare all'inizio del trattamento.

Frequenza/ SOC	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>					Ipersensibilità, reazione anafilattica, eruzione cutanea, prurito, orticaria, respiro sibilante, febbre e brividi	
<i>Disturbi psichiatrici</i>		Labilità emotiva				

<i>Patologie del sistema nervoso</i>		Cefalea				
<i>Patologie gastrointestinali</i>		Dolore addominale, crampi addominali, nausea, vomito				
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>		Acne				
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>						Mialgia
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</i>		Emorragia vaginale**, perdite vaginali				
<i>Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>		Reazione al sito di iniezione (per esempio indurimento, eritema, dolore, ascesso, tumefazione, noduli e necrosi)				

**In generale, la presenza di perdite vaginali con il trattamento continuato (successivamente alla possibile emorragia da sospensione nel primo mese di trattamento) deve essere valutata come un segno di potenziale sottodosaggio. La soppressione ipofisaria deve quindi essere determinata attraverso un test di stimolazione dell'ormone GnRH.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio, il paziente deve essere attentamente monitorato e deve essere instaurato un trattamento di tipo sintomatico e di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Analoghi dell'ormone liberatore delle gonadotropine, Codice ATC: L02AE02

Meccanismo d'azione

Leuporelina acetato principio attivo dell'ENANTONE 3,75 mg è un analogo dell'ormone naturale GnRH. La leuporelina è molto più attiva del GnRH naturale e può essere definita come superagonista del decapeptide fisiologico ipotalamico. La leuporelina non è chimicamente correlata agli steroidi.

Effetti farmacodinamici

ENANTONE 3,75 mg è formulato in modo da permettere, dopo la somministrazione, una continua ed uniforme liberazione del principio attivo dalla sede dell'iniezione, nell'arco di un mese.

Dopo somministrazione di ENANTONE 3,75 mg si ha inizialmente un transitorio aumento degli steroidi sessuali per stimolazione della secrezione ipofisaria delle gonadotropine (effetto agonista). Entro 3 settimane dalla singola somministrazione si ha inibizione secretoria dell'ipofisi (effetto antagonista) e soppressione della funzione gonadica.

Efficacia e sicurezza clinica

Nell'uomo questo produce una riduzione della testosteronemia ai valori caratteristici della castrazione che si mantiene per almeno 6 settimane.

Con la somministrazione ripetuta ogni mese, la soppressione della testosteronemia si mantiene per tutta la durata del trattamento.

Nella donna induce uno stato di ipoestrogenismo confrontabile con quello osservabile in menopausa.

Con la somministrazione ripetuta ogni mese, questo stato di ipoestrogenismo si mantiene per tutta la durata del trattamento, causando una caduta dell'estradiolo e del progesterone, creando una condizione di "castrazione reversibile".

Questi effetti possono essere utilmente impiegati in patologie ormono-dipendenti. Per quanto riguarda il carcinoma della mammella, oltre alla presenza di recettori specifici per il GnRH, è stata dimostrata un'azione diretta degli analoghi del GnRH sul tessuto tumorale indipendentemente dalla deplezione estrogenica.

Popolazione pediatrica

Si verifica soppressione reversibile del rilascio ipofisario di gonadotropine con una conseguente diminuzione dei livelli di estradiolo (E2) o di testosterone a valori compresi nel range pre-puberale.

La stimolazione gonadica iniziale (flare-up) può causare sanguinamento vaginale in ragazze che sono già nella fase post-menarca all'inizio del trattamento. Può verificarsi sanguinamento da sospensione all'inizio del trattamento. L'emorragia si interrompe normalmente alla prosecuzione del trattamento.

Possono essere dimostrati i seguenti effetti terapeutici:

- Soppressione dei livelli di gonadotropina basale e stimolazione a livelli pre-puberali;
- Soppressione dei livelli di ormoni sessuali prematuramente aumentati con ripristino dei valori pre-puberali e arresto del ciclo mestruale precoce;
- Arresto/involuzione dello sviluppo puberale somatico (stadi di Tanner);
- Miglioramento/normalizzazione del rapporto tra età cronologica ed età ossea;
- Prevenzione della progressiva accelerazione dell'età ossea;
- Diminuzione della velocità di crescita e sua normalizzazione;

- Aumento dell'altezza finale.

Il risultato del trattamento è la soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi attivato patologicamente e prematuramente secondo l'età pre-puberale.

In uno studio clinico a lungo termine nei bambini trattati con leuprorelina a dosi fino a 15 mg mensili per > 4 anni, è stata osservata la ripresa della progressione puberale dopo l'interruzione del trattamento. Il follow-up di 20 soggetti di sesso femminile in età adulta ha mostrato cicli mestruali normali nell'80% e 12 gravidanze in 7 dei 20 soggetti, tra cui gravidanze multiple per 4 soggetti.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Subito dopo la somministrazione di ENANTONE 3,75 mg, si verifica un picco ematico di leuprolide, cui fa seguito un livello di plateau proporzionale alla dose somministrata.

Dopo iniezione di ENANTONE 3,75 mg si riscontra un incremento dose-dipendente delle concentrazioni sieriche di leuprolide. Entro 3 ore dalla somministrazione si raggiungono picchi sierici (fase iniziale di assorbimento rapido) a cui fa seguito la fase successiva di decremento o fase di lento rilascio del principio attivo che si protrae in modo costante per almeno 35 giorni dalla somministrazione. Livelli sierici di leuprolide sono ancora dosabili dopo 42 giorni.

Il prodotto viene rilasciato per circa un mese (4-6 settimane) in modo uniforme e costante (2,8%/die della dose somministrata) dal luogo di iniezione senza particolare differenza tra le vie di somministrazione (i.m., s.c.) e le 2 specie di animali impiegate (cane e ratto). In prove di somministrazioni ripetute non sono stati osservati fenomeni di accumulo.

Relazioni farmacocinetiche/farmacodinamiche

Nell'uomo la somministrazione unica di ENANTONE 3,75 mg ha prodotto (dopo un transitorio aumento entro la prima settimana) un rapido decremento entro 2-4 settimane dei livelli sierici del testosterone e del suo metabolita attivo, il diidrotestosterone, fino ai valori di castrazione in tutti i pazienti valutati. Tale fenomeno si è protratto fino all'ultimo periodo di osservazione dello studio (5^a-7^a settimana).

Nella donna la somministrazione regolare di ENANTONE 3,75 mg comporta una soppressione della funzione gonadica che induce un'amenorrea ipogonadotropa.

Nei bambini la somministrazione di leuprorelina 3,75 mg a lento rilascio ha mostrato che le concentrazioni del principio attivo sono simili a quelle dell'adulto e che determinano una diminuzione dei tassi ormonali estradiolo/testosterone comparabili ai livelli prepuberali.

La Figura 8 mostra i livelli sierici di leuprorelina dopo una singola somministrazione sc di leuprorelina acetato alla dose di 30 µg/kg di peso corporeo. Il picco sierico è stato raggiunto 60 minuti dopo la somministrazione ($7,81 \pm 3,59$ ng/ml). L'AUC₀₋₆₇₂ è $105,78 \pm 52,40$ ng x h/ml.

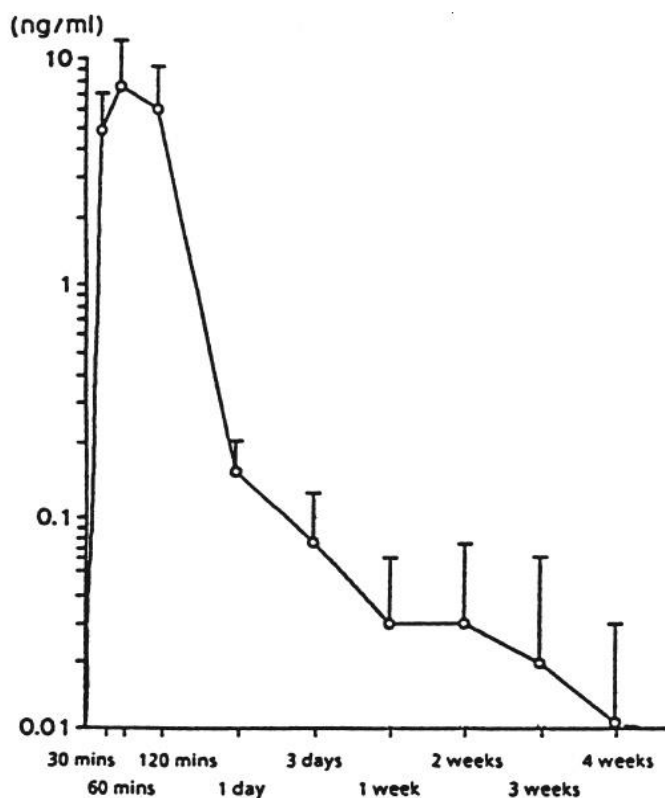


Figura 8: livelli sierici di leuporelina dopo singola somministrazione sc di leuporelina acetato sospensione a rilascio prolungato 30 µg/kg di peso corporeo (n=6) (Mean ± SD)

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi preclinici sono stati osservati effetti soltanto ad esposizioni considerate sufficientemente superiori alla massima esposizione nell'uomo, il che indica una scarsa rilevanza clinica.

La dose singola massima non letale nel topo e ratto per via parenterale è risultata essere maggiore di 100 mg/Kg con il solo principio attivo. La DL50 dell'ENANTONE 3,75 mg è maggiore di 2000 mg/Kg per via i.m.. Negli studi di tossicità cronica condotti su scimmia, ratto e topo non sono emersi effetti tossici inattesi ma solo effetti farmacodinamici ascrivibili al prodotto. Nel ratto trattato per 2 anni è emerso un trend (non statisticamente significativo) di adenoma ipofisario benigno. Queste modificazioni, che non trovano alcuna correlazione sull'uomo, sono ascrivibili alla specie animale impiegata ed alla farmacodinamica del prodotto.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere: copolimero di acido DL-lattico e acido glicolico, mannitolo, gelatina.

Solvente: mannitolo, carmellosa **sodica**, polisorbato 80, acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

Utilizzare immediatamente dopo la miscelazione poiché la sospensione si deposita molto rapidamente dopo la ricostituzione (vedere paragrafo 6.6).

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.

Non refrigerare o congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Siringa pre-riempita a doppia camera contenente la polvere liofilizzata (3,75 mg leuprorelina acetato) nella camera anteriore e il solvente sterile (1 ml) nella camera posteriore
1 ago da 1 x 23 gauge provvisto di dispositivo di sicurezza; 1 stantuffo

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

ENANTONE è disponibile in siringa pre-riempita a doppia camera per iniezione intramuscolare o sottocutanea.

Informazioni importanti

- **Non** usare se il medicinale è scaduto.
- Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione. Non refrigerare o congelare.
- Conservare la siringa a doppia camera nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.
- Mantenere la siringa in posizione verticale (con l'ago rivolto verso l'alto) in tutte le fasi della preparazione per prevenire la perdita di prodotto. In caso di perdita di prodotto, la dose non deve essere somministrata.
- Utilizzare immediatamente dopo la miscelazione poiché la sospensione si deposita molto rapidamente dopo la ricostituzione.
- Il medicinale può essere iniettato per via intramuscolare o sottocutanea.

Siringa pre-riempita a doppia camera

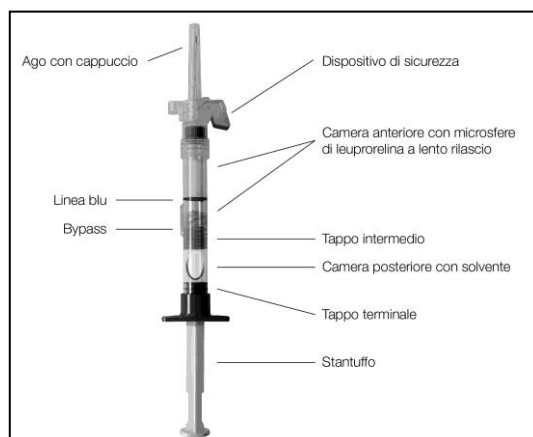


Fig. 1

Preparazione

1. Prima di iniziare la preparazione della siringa lavarsi accuratamente le mani e indossare i guanti di protezione. Mantenere la siringa in posizione verticale in tutte le fasi della preparazione.

Ricostituzione

2. Aprire la confezione e prelevare la siringa.
3. Controllare la data di scadenza riportata sulla siringa e la polvere e il solvente all'interno delle camere della siringa. La polvere deve essere bianca e asciutta, il solvente deve essere chiaro.
4. Ispezionare la siringa per cercare eventuali segni di danneggiamento.
 - **Non** usare la siringa dopo la data di scadenza;
 - **Non** usare la siringa se la polvere presenta grumi o è compatta;
 - **Non** usare la siringa se la polvere o il solvente hanno un colore anomalo;
 - **Non** usare la siringa se una qualsiasi delle sue parti risulta danneggiata.
5. L'ago è coperto da un normale cappuccio. Non toccare il dispositivo di sicurezza intorno all'ago in questa fase (Fig. 2)



Fig. 2

6. Picchiettare delicatamente la siringa per rimuovere eventuali grumi e staccare l'eventuale polvere presente sulle pareti della siringa.
7. Prelevare lo stantuffo dalla confezione.

8. Avvitare lo stantuffo alla base della siringa fino a quando il tappo terminale inizia a girare.
 - **Non** ruotare o tirare indietro lo stantuffo una volta che è stato fissato.
9. **Senza rimuovere il cappuccio dell'ago, controllare che l'ago sia ben fissato ruotandolo (in senso orario).** Non stringere eccessivamente.
 - **Non** rimuovere il cappuccio dell'ago finché non si è pronti per l'iniezione.
10. **Mantenendo la siringa dritta verso l'alto,** spingere **LENTAMENTE** lo stantuffo finché il tappo intermedio arriva alla linea blu al centro della siringa (Fig. 3). Si vedrà il solvente fluire nella camera anteriore oltre la linea blu.
 - **Non** rimuovere il cappuccio dell'ago prima che il solvente sia rilasciato;
 - **Non** spingere lo stantuffo troppo velocemente o oltre la linea blu in quanto si potrebbe verificare una perdita della sospensione dall'ago;
 - **Non** tirare indietro nuovamente lo stantuffo.



Fig. 3

11. Picchiettare delicatamente la siringa sul palmo della mano mantenendo la siringa dritta per miscelare la polvere e il solvente fino a formare una sospensione uniforme. La sospensione apparirà lattescente, senza grumi visibili (Fig. 4).
 - Se le particelle aderiscono al tappo durante la miscelazione, picchiettare delicatamente la siringa con il dito;
 - Evitare di picchiettare o agitare con forza per prevenire la formazione di bolle.



Fig. 4

12. Rimuovere il cappuccio dell'ago tirandolo verso l'alto.
 - **Non** ruotare il cappuccio dell'ago.
13. Spingere lo stantuffo verso l'alto fino a quando tutta l'aria non è stata espulsa dalla siringa.

14. La siringa adesso è pronta per l'iniezione. Utilizzare immediatamente poiché la sospensione si deposita molto rapidamente dopo la ricostituzione.

Somministrazione per via intramuscolare o sottocutanea

1. Scegliere il sito di iniezione. I siti per l'iniezione intramuscolare includono la spalla (deltoide), la parte superiore del gluteo (ventrogluteo) e la coscia (Figura 5). I siti per l'iniezione sottocutanea comprendono l'area periombelicale, le cosce, la parte superiore delle braccia e i glutei (Figura 6).
2. Pulire la pelle nel sito di iniezione con un tampone imbevuto di alcol e lasciare asciugare all'aria.
 - **Non** iniettare dove la pelle è rossa, gonfia, cicatrizzata o danneggiata;
 - **Non** utilizzare lo stesso sito di iniezione per più di un'iniezione consecutiva.

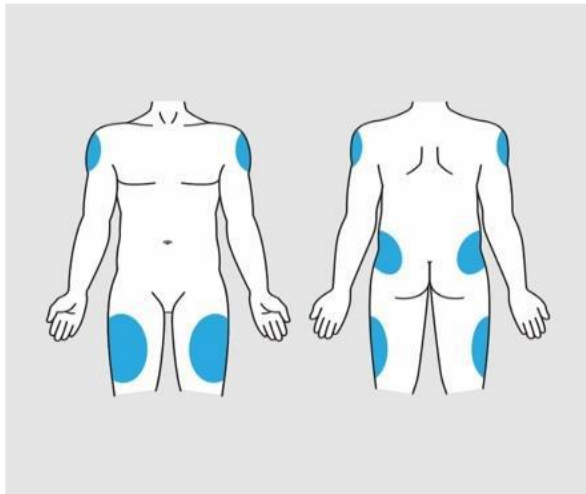


Figura 5: Siti per iniezione intramuscolare

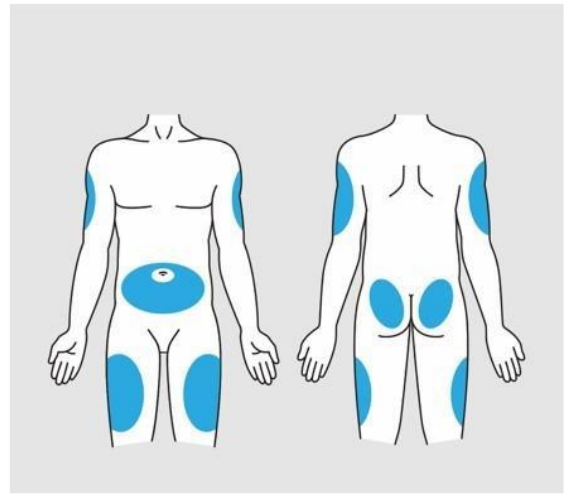


Figura 6: Siti per iniezione sottocutanea

3. Iniezione per via intramuscolare
 - Tendere delicatamente la pelle nel sito di iniezione e inserire l'ago con un angolo di 90° rispetto alla pelle. Prima di inserire l'ago, controllare l'orientamento del dispositivo di sicurezza. La freccia sul dispositivo di sicurezza deve essere puntata verso il paziente, con il pallino nero rivolto verso l'alto (Figura 7).
 - Una volta inserito l'ago, aspirare tirando indietro lo stantuffo per 5-10 secondi. È necessario prestare attenzione per evitare l'iniezione involontaria in un vaso sanguigno. Se è visibile del sangue nel cilindro dell'ago, interrompere l'iniezione e gettare immediatamente l'ago.
4. Iniezione per via sottocutanea
 - Pizzicare una sezione di pelle di 2,5 cm tra le dita e inserire l'ago con un angolo di 30° - 90°. Prima di inserire l'ago, controllare l'orientamento del dispositivo di sicurezza. La freccia sul dispositivo di sicurezza deve essere puntata verso il paziente, con il pallino nero rivolto verso l'alto (Figura 7).

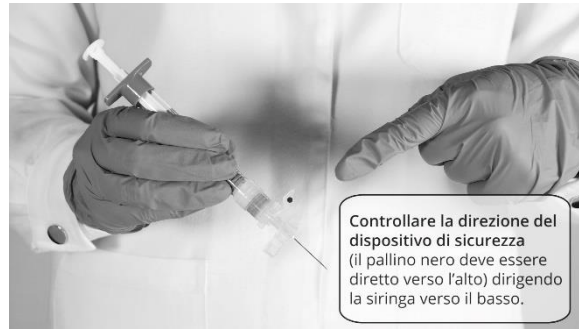


Fig. 7

5. Spingere lentamente lo stantuffo fino in fondo per iniettare l'intero contenuto della siringa. Estrarre l'ago con la stessa angolazione con cui è stato inserito, quindi utilizzare una garza pulita per applicare una leggera pressione.
 - **Non** strofinare il sito di iniezione.
 - **Non** richiudere l'ago con il cappuccio dopo l'iniezione.
6. Una volta completata l'iniezione, allontanare l'ago dal paziente. Attivare immediatamente il dispositivo di sicurezza, spingendo verso l'alto l'alletta con un dito, fino a sentire un **CLICK** che indica che il dispositivo è completamente esteso e l'ago coperto (Fig. 8).



Fig. 8



<http://takeda.info/3wQCXRj>

Informazioni dettagliate e aggiornate per questo prodotto sono disponibili attraverso la scansione del QR Code, riportato sul foglio illustrativo, con uno smartphone. Le stesse informazioni sono disponibili anche sul seguente URL: <http://takeda.info/3wQCXRj>

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Takeda Italia S.p.A. - Viale Manzoni 30 - Roma
su licenza Takeda Pharmaceutical Company Ltd - Osaka (Giappone)

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ENANTONE 3,75 mg/ml polvere e solvente per sospensione iniettabile a rilascio prolungato per uso intramuscolare o sottocutaneo – 1 siringa pre-riempita a doppia camera A.I.C.
027066125

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 02 Novembre 1989
Data del rinnovo più recente: 16 Novembre 2021

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

01/2025

Classe A – Nota 51 PHT – PT
Prezzo al pubblico (al netto delle riduzioni): € 177,85
Prezzo al pubblico (IVA inclusa): € 197,06
Medicinale soggetto a prescrizione medica

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ENANTONE 11,25 mg/ml polvere e solvente per sospensione iniettabile a rilascio prolungato per uso intramuscolare o sottocutaneo.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una siringa pre-riempita contiene leuprorelina acetato 11,25 mg.

Eccipiente con effetti noti: sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per sospensione iniettabile a rilascio prolungato per uso intramuscolare o sottocutaneo.

Polvere bianca e solvente per sospensione iniettabile chiaro, incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Nell'uomo:

Carcinoma della prostata e suoi secondarismi.

Nella donna:

Endometriosi a localizzazione genitale ed extragenitale (stadi I-IV).

Carcinoma della mammella in donne in pre e perimenopausa ove sia indicato il trattamento ormonale.

Fibromi uterini.

Nei bambini:

Trattamento della pubertà precoce centrale (prima dei 9 anni nella bambina e prima dei 10 anni nel bambino).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Sia nell'uomo che nella donna il dosaggio necessario è pari a 11,25 mg (intero contenuto della siringa pre-riempita) di principio attivo da somministrare una volta ogni 3 mesi.

La durata del trattamento dell'endometriosi è fino a 6 mesi.

La durata del trattamento dei fibromi uterini è fino a 6 mesi.

Popolazione pediatrica

Il trattamento dei bambini con leuprorelina acetato dovrebbe avvenire sotto la supervisione generale dell'endocrinologo pediatrico.

Lo schema posologico deve essere adattato individualmente.

La dose iniziale raccomandata dipende dal peso corporeo.

Bambini con peso corporeo ≥ 20 kg

1 ml (11,25 mg ovvero l'intero contenuto della siringa pre-riempita) una volta ogni 3 mesi come singola iniezione sottocutanea.

Bambini con un peso corporeo <20 kg

In questi rari casi, il seguente dosaggio deve essere somministrato secondo l'attività clinica della pubertà precoce centrale:

0,5 ml (5,63 mg ovvero metà del contenuto della siringa pre-riempita) una volta ogni 3 mesi come singola iniezione. Il resto della sospensione deve essere eliminata. L'aumento ponderale del bambino deve essere monitorato.

A seconda dell'attività della pubertà precoce centrale, può essere necessario aumentare il dosaggio in presenza di soppressione inadeguata (evidenza clinica ad esempio spotting o inadeguata soppressione della gonadotropina nel test GnRH). La dose minima efficace da somministrare ogni 3 mesi deve quindi essere determinata mediante il test GnRH.

Si sono spesso verificati ascessi sterili al sito di iniezione, quando leuprorelina acetato è stata somministrata per via intramuscolare a dosaggi maggiori rispetto a quelli raccomandati. Pertanto, in tali casi, il farmaco deve essere somministrato per via sottocutanea (vedere paragrafo 4.4).

Si raccomanda di utilizzare i volumi più bassi possibili per le iniezioni nei bambini al fine di diminuire l'inconveniente che è associato con l'iniezione intramuscolare/sottocutanea.

La durata del trattamento dipende dai parametri clinici all'inizio o durante il corso del trattamento (prognosi dell'altezza finale, velocità di crescita, età ossea e/o accelerazione dell'età ossea) e viene decisa dal pediatra insieme al tutore e, se del caso, al bambino trattato. L'età ossea deve essere monitorata durante il trattamento a intervalli di 6-12 mesi.

Nelle ragazze con maturazione ossea di età superiore a 12 anni e ragazzi con maturazione ossea superiore a 13 anni deve essere considerata la sospensione del trattamento tenendo conto dei parametri clinici.

Nelle ragazze, deve essere esclusa una gravidanza prima dell'inizio del trattamento. Il verificarsi di una gravidanza durante il trattamento non può essere generalmente escluso. In questi casi, deve essere contattato il medico.

Note:

L'intervallo di somministrazione deve essere di 90 ± 2 giorni al fine di evitare il ripetersi dei sintomi da pubertà precoce.

Modo di somministrazione

ENANTONE deve essere preparato, ricostituito e somministrato solamente da professionisti sanitari che hanno familiarità con queste procedure.

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 o ad altri GnRH analoghi sintetici o derivati.

Gravidanza.

Allattamento.

Controindicato in presenza di sanguinamenti vaginali non diagnosticati.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Dati epidemiologici hanno mostrato che l'inibizione della produzione di un ormone sessuale endogeno che avviene durante la terapia di deprivazione androgenica o deprivazione estrogenica (per esempio nelle donne in menopausa), è associata a cambiamenti metabolici (per esempio steatosi epatica, riduzione della tolleranza al glucosio o aggravamento di diabete preesistente) nonché ad un aumentato rischio di malattie cardiovascolari. Tuttavia, i dati prospettici non hanno confermato il collegamento tra il trattamento con analoghi del GnRH ed un aumento della mortalità cardiovascolare. I pazienti ad alto rischio di cambiamenti o sindromi metaboliche o di malattie cardiovascolari devono essere adeguatamente monitorati.

La terapia di deprivazione androgenica può prolungare l'intervallo QT.

Nei pazienti con una storia di prolungamento dell'intervallo QT o con fattori di rischio per il prolungamento dell'intervallo QT e nei pazienti che ricevono medicinali concomitanti che possono prolungare l'intervallo QT (vedere paragrafo 4.5), prima di iniziare il trattamento con ENANTONE i medici devono valutare il rapporto rischio-beneficio di ciascun medicinale inclusa la possibilità di Torsioni di punta.

Sono stati riportati casi di crisi convulsive nei rapporti post-commercializzazione in pazienti in trattamento con leuprorelina acetato e tali eventi sono stati riportati sia nei bambini che negli adulti, con o senza anamnesi di epilessia, disturbi convulsivi o fattori di rischio per convulsioni.

C'è un aumento del rischio di depressione incidente (che può essere grave) in pazienti in trattamento con agonisti GnRH, come leuprorelina. I pazienti devono essere informati di conseguenza e trattati in modo appropriato se i sintomi si manifestano.

Ipertensione endocranica idiopatica

Nei pazienti che hanno assunto leuprorelina sono stati segnalati casi di ipertensione endocranica idiopatica (*pseudotumor cerebri*). È necessario avvertire i pazienti in merito ai segni e ai sintomi di ipertensione endocranica idiopatica, inclusa cefalea severa o ricorrente, disturbi della visione e tinnito. In caso di ipertensione endocranica idiopatica, deve essere valutata l'opportunità di sospendere la somministrazione di leuprorelina.

Reazioni avverse cutanee severe

In associazione al trattamento con leuprorelina sono state riportate reazioni avverse cutanee severe (Severe cutaneous adverse reactions, SCAR), inclusa la sindrome di Stevens-Johnson (SJS) e la necrolisi epidermica tossica (TEN), che possono essere potenzialmente letali o letali. Al momento della prescrizione i pazienti devono essere informati sui segni e sintomi e monitorati attentamente per reazioni cutanee severe. Se si manifestano segni e sintomi che suggeriscono l'insorgenza di queste reazioni, è necessario sospendere immediatamente il trattamento con leuprorelina e prendere in considerazione un trattamento alternativo (come opportuno).

Nell'uomo, nella fase iniziale di trattamento del tumore prostatico con gli analoghi GnRH, possono verificarsi isolati casi di peggioramento della sintomatologia clinica, come ad

esempio ostruzione del tratto urinario ed ematuria (come sintomi urinari) in seguito ad un aumento temporaneo del livello di testosterone. Nei pazienti con compressione del midollo spinale a causa di metastasi alla colonna vertebrale si possono verificare dolore osseo, debolezza degli arti inferiori e parestesia (come sintomi neurologici), di tipo transitorio (vedere paragrafo 4.8). Ciò giustifica un controllo medico particolarmente attento durante le prime settimane di trattamento per i pazienti portatori di ostruzione delle vie urinarie e per i malati che presentano metastasi vertebrali.

Per la stessa ragione, all'inizio del trattamento i soggetti che presentano segni premonitori di compressione midollare devono essere attentamente controllati.

Nel periodo iniziale di trattamento, si può notare un aumento transitorio della fosfatasi acida. Queste manifestazioni sono abitualmente transitorie, e scompaiono in una o due settimane dall'inizio del trattamento.

Può essere utile verificare periodicamente la testosteronemia che non deve essere superiore a 1 ng/ml, il PSA e la fosfatasi acida, che nelle prime settimane di trattamento possono transitoriamente aumentare.

La risposta terapeutica può essere valutata a livello osseo attraverso esame scintigrafico e/o tomografico; a livello prostatico la risposta verrà valutata attraverso ecografia e/o tomografia (oltre l'esame clinico e l'esplorazione rettale).

In caso di deprivazione androgenica prolungata, orchietomia bilaterale o somministrazione di GnRH analoghi può essere utile verificare periodicamente i valori di densitometria ossea in quanto si può verificare uno stato di ipoandrogenismo che induce una riduzione del contenuto minerale osseo.

In pazienti che presentano fattori di rischio addizionali, può portare a osteoporosi e ad un aumentato rischio di fratture ossee.

Malattie cardiovascolari

È stato segnalato un aumentato rischio di insorgenza di infarto miocardico, morte cardiaca improvvisa e ictus associato all'uso di agonisti del GnRH negli uomini. Sulla base delle probabilità riportate, il rischio sembra basso e deve essere attentamente valutato sulla base dei fattori di rischio cardiovascolari nel momento in cui viene impostato il trattamento dei pazienti con cancro alla prostata. I pazienti trattati con agonisti del GnRH devono essere controllati per i sintomi e i segni che possono suggerire lo sviluppo di una malattia cardiovascolare e devono essere gestiti in accordo alla corrente pratica clinica.

Nella donna affetta da endometriosi e fibromi uterini l'eventuale insorgenza di metrorragie gravi in corso di trattamento è da considerarsi anormale e comporta la verifica del tasso di estradiolo plasmatico che, se inferiore a 50 pg/ml, richiede indagini per l'identificazione di eventuali lesioni organiche associate.

Prima della somministrazione di leuprorelina acetato, il sanguinamento vaginale grave non diagnosticato (vedere paragrafo 4.3) deve essere investigato, la diagnosi deve essere confermata e si dovrà intervenire opportunamente.

In caso di insorgenza di sanguinamento vaginale grave durante il trattamento, la paziente dovrà essere monitorata attentamente e, qualora necessario, si dovrà intervenire opportunamente.

Prima del trattamento le donne potenzialmente fertili devono essere sottoposte ad attenti controlli per escludere una gravidanza in atto (vedere paragrafo 4.3). Durante il trattamento devono essere adottati metodi contraccettivi non ormonali. Tali metodi devono essere mantenuti fino alla ripresa del ciclo mestruale.

In caso di deprivazione estrogenica prolungata, ovariectomia bilaterale, ablazione ovarica o somministrazione di GnRH analoghi può essere utile verificare periodicamente i valori di densitometria ossea in quanto si può verificare uno stato di ipoestrogenismo che induce una riduzione del contenuto minerale osseo. In pazienti che presentano fattori di rischio addizionali, può portare a osteoporosi e ad un aumentato rischio di fratture ossee. Nel trattamento dell'endometriosi e dei fibromi uterini, la durata del trattamento dovrebbe essere limitata a 6 mesi, in quanto il suo uso è associato ad un rischio aumentato della perdita del contenuto minerale osseo. Se è necessario ripetere il trattamento, i cambiamenti nei parametri ossei devono essere strettamente monitorati. In un primo periodo, dopo la prima somministrazione del farmaco, potrebbe verificarsi un peggioramento temporaneo del quadro clinico. Comunque, tale sintomatologia scompare proseguendo il trattamento.

Popolazione pediatrica

Nella bambina affetta da pubertà precoce la stimolazione gonadica può essere responsabile di piccole emorragie genitali dopo la prima iniezione che necessitano l'aggiunta di un trattamento adeguato solo nel caso in cui queste si manifestino oltre il primo mese di trattamento.

Prima di iniziare il trattamento, le ragazze in età fertile devono essere sottoposte a controlli per escludere una gravidanza in atto (vedere paragrafo 4.3).

Nell'infanzia: l'inibizione dell'attività gonadotropa ipofisaria si manifesta nei due sessi con la soppressione della secrezione dell'estradiolo o del testosterone, con l'abbassamento del picco di LH e con un miglioramento del rapporto età staturale/età ossea.

A causa della crescita del bambino si consiglia di controllare regolarmente che i tassi di estradiolo/testosterone rimangano bassi soprattutto nel caso il peso si avvicini ai 20 Kg.

Prima di iniziare la terapia, è necessaria una diagnosi precisa di pubertà precoce centrale idiopatica e/o neurogena.

La terapia consta di un trattamento a lungo termine, regolato individualmente. ENANTONE deve essere somministrato con la massima precisione possibile, ad intervalli trimestrali regolari. Un ritardo eccezionale della data di iniezione di alcuni giorni (90 ± 2 giorni) non influenza i risultati della terapia.

In caso di ascesso sterile nel sito di iniezione (principalmente riportati dopo iniezione im di dosaggio superiore a quanto raccomandato) l'assorbimento di leuprorelina acetato dal deposito può essere diminuito. In questo caso i parametri ormonali (testosterone, estradiolo) devono essere controllati ad intervalli di 2 settimane (vedere paragrafo 4.2).

Nei pazienti con tumori cerebrali progressivi, porre attenzione se il rischio da un punto di vista clinico è sostanzialmente superiore ai benefici.

Il verificarsi di sanguinamento e perdite vaginali dopo la prima iniezione può essere indicativo di sospensione ormonale nelle ragazze. Un sanguinamento vaginale che perdura oltre il primo/secondo mese di trattamento deve essere indagato.

La densità minerale ossea (BMD) può diminuire durante la terapia della pubertà precoce centrale con agonisti del GnRH. Tuttavia, dopo interruzione del trattamento, la successiva maturazione della massa ossea è conservata e il picco di accrescimento della massa ossea nella tarda adolescenza non sembra essere influenzato dal trattamento.

Può verificarsi uno scivolamento dell'epifisi femorale dopo la sospensione del trattamento con GnRH. La teoria suggerita è che le basse concentrazioni di estrogeni durante il trattamento con agonisti del GnRH indeboliscano la piastra epifisaria. L'aumento della velocità di crescita dopo

la sospensione del trattamento comporta, successivamente, una riduzione della forza di taglio necessaria alla dislocazione dell'epifisi.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è essenzialmente “senza sodio”.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Poiché il trattamento di deprivazione androgenica può prolungare l'intervallo QT, deve essere attentamente valutato l'uso concomitante di ENANTONE con medicinali noti per prolungare l'intervallo QT o in grado di indurre Torsioni di punta come i medicinali antiaritmici di classe IA (ad esempio chinidina, disopiramide) o di classe III (ad esempio amiodarone, sotalolo, dofetilide, ibutilide), metadone, moxifloxacina e antipsicotici (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

ENANTONE non deve essere usato durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.3 Controindicazioni).

Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive non ormonali durante il trattamento e fino alla ripresa del ciclo mestruale.

Prima del trattamento le donne potenzialmente fertili devono essere sottoposte ad attenti controlli per escludere una gravidanza in atto.

Allattamento

ENANTONE non deve essere usato durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.3 Controindicazioni).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

ENANTONE può alterare la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari in quanto può causare disturbi visivi e capogiri.

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati sono principalmente dovuti all'azione farmacologica specifica del medicinale, ovvero alle modificazioni endocrine causate dal prodotto (soppressione della secrezione testosteronica nell'uomo e all'ipoestrogenismo similmenopausale nella donna).

I seguenti effetti indesiderati sono basati sull'esperienza maturata da studi clinici e dall'esperienza post-marketing. Le frequenze sono definite come: Molto comune ($\geq 1/10$), Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Non comune ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), Raro ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), Molto raro ($< 1/10\,000$), Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tutte le popolazioni di pazienti

Frequenza / SOC	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
<i>Disturbi psichiatrici</i>		Depressione,	Cambiamento di umore			

		cambiament o di umore (uso a lungo termine)	(uso a breve termine)			
<i>Patologie del sistema nervoso</i>					Apoplessia dell'ipofisi (in seguito alla somministrazio ne iniziale in pazienti con adenoma pituitario), emorraggia dell'ipofisi	Crisi convulsiva, ipertensione endocranica idiopatica (<i>pseudotumor cerebri</i>) (vedere paragrafo 4.4)
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutane o</i>						Sindrome di Stevens- Johnson/necroli si epidermica tossica (SJS/TEN) (vedere paragrafo 4.4), eruzione cutanea tossica, eritema multiforme

Tutte le popolazioni adulte

Frequenza/ SOC	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>						Anemia, leucopenia, trombocitopenia
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>						Ipersensibilità, inclusa reazione anafilattica, eruzione cutanea, prurito, orticaria, respiro sibilante, febbre e brividi
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>						Sindrome metabolica (inclusa ipertensione, dislipidemia, insulino-resistenza, alterata tolleranza al glucosio)
<i>Patologie vascolari</i>	Vampate di calore					
<i>Patologie respiratorie, toraciche e</i>						Malattia polmonare interstiziale

<i>mediastiniche</i>						
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>		Artralgia	Mialgia			Riduzione della massa ossea, osteoporosi (incluse fratture del corpo vertebrale)
<i>Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>		Edema				

Donne adulte

Gli effetti indesiderati maggiormente ricorrenti sono associati all'ipoestrogenismo. I livelli di estrogeni tornano nella norma all'interruzione del trattamento.

Lo stato di ipoestrogenismo porta ad una diminuzione lieve della densità ossea durante il trattamento, che a volte non è reversibile (vedere paragrafo 4.4).

Frequenza/ SOC	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	Cefalea (occasionalmente severa)	Capogiro, parestesia				
<i>Patologie epatobiliari</i>			Valori anomali dei test di funzionalità epatica (solitamente e transitori)			Funzionalità epatica anormale (incluso ittero)
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</i>		Dolorabilità mammaria				
<i>Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>		Reazione al sito di iniezione (per esempio indurimento, eritema, dolore, ascesso, tumefazione, noduli e necrosi)				

Effetti indesiderati aggiuntivi riportati in pazienti con tumore alla mammella o con una frequenza diversa rispetto alle pazienti con endometriosi o fibromi.

Frequenza/ SOC	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota

<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>	Aumento di peso, diminuzione dell'appetito					
<i>Disturbi psichiatrici</i>		Insonnia				
<i>Patologie dell'occhio</i>		Disturbi visivi				
<i>Patologie cardiache</i>		Palpitazioni				
<i>Patologie gastrointestinali</i>	Nausea	Vomito, diarrea				
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	Iperidrosi	Alopecia				
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>	Dolore osseo, debolezza muscolare					
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</i>	Emorragia vaginale, diminuzione della libido, secchezza vulvovaginale	Vulvovaginiti		Modifica delle dimensioni mammarie		
<i>Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	Stanchezza					

Effetti indesiderati aggiuntivi riportati in pazienti con endometriosi/fibromi uterini o con una frequenza differente rispetto alle pazienti con tumore alla mammella.

Frequenza/ SOC	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>		Aumento di peso/variazioni di peso	Diminuzione dell'appetito			
<i>Disturbi psichiatrici</i>	Insonnia					
<i>Patologie dell'occhio</i>			Disturbi visivi			
<i>Patologie cardiache</i>			Palpitazioni			
<i>Patologie gastrointestinali</i>		Nausea	Vomito, diarrea			
<i>Patologie della</i>		Iperidrosi	Alopecia			

<i>cute e del tessuto sottocutaneo</i>						
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>		Debolezza muscolare				
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</i>		Atrofia mammaria, secchezza vulvovaginale		Modifica delle dimensioni mammarie		Vulvovaginiti, emorragia vaginale, diminuzione della libido
<i>Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>			Stanchezza			

Può verificarsi emorragia vaginale durante la terapia a causa della degenerazione acuta dei fibromi sottomucosi (vedere paragrafo 4.4).

Uomini adulti

Nella fase iniziale della terapia, si verifica un aumento a breve termine del livello dell'ormone sessuale (fenomeno "Flare-up"). Gli eventi avversi che possono verificarsi in modo particolare all'inizio del trattamento, includono ostruzione del tratto urinario (come sintomi urinari); in pazienti con compressione della colonna vertebrale possono verificarsi anche dolore osseo, debolezza alle estremità inferiori e parestesia (come sintomi neurologici) (vedere paragrafo 4.4).

Frequenza/ SOC	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>	Aumento di peso	Diminuzione dell'appetito				
<i>Disturbi psichiatrici</i>	Sonnolenza	Insonnia				
<i>Patologie del sistema nervoso</i>		Cefalea (occasionalmente grave)	Capogiro			
<i>Patologie dell'occhio</i>						Disturbi visivi
<i>Patologie cardiache</i>						Palpitazioni, prolungamento dell'intervallo QT

						(vedere paragrafi 4.4 e 4.5)
<i>Patologie gastrointestinali</i>		Nausea, stipsi	Vomito, diarrea			
<i>Patologie epatobiliari</i>		Funzione epatica anormale (incluso ittero), valori anomali dei test di funzionalità epatica, solitamente transitori				
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	Iperidrosi			Alopecia		
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>	Debolezza muscolare					
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</i>	Disfunzione erettile, atrofia del testicolo, diminuzione della libido	Ginecomastia				
<i>Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	Reazione al sito di iniezione (per esempio indurimento, eritema, dolore, ascesso, tumefazione, noduli e necrosi), stanchezza					

Popolazione pediatrica

Nella fase iniziale della terapia, si verifica un aumento a breve termine del livello dell'ormone sessuale (fenomeno "Flare-up"), seguito da un calo ai valori del range pre-puberale. A causa di questo effetto farmacologico, possono verificarsi eventi avversi, in particolare all'inizio del trattamento.

Frequenza/ SOC	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
----------------	--------------	--------	------------	------	------------	----------

<i>Disturbi del sistema immunitario</i>					Ipersensibilità, reazione anafilattica, eruzione cutanea, prurito, orticaria, respiro sibilante, febbre e brividi	
<i>Disturbi psichiatrici</i>		Labilità emotiva				
<i>Patologie del sistema nervoso</i>		Cefalea				
<i>Patologie gastrointestinali</i>		Dolore addominale, crampi addominali, nausea, vomito				
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>		Acne				
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>						Mialgia
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</i>		Emorragia vaginale**, perdite vaginali				
<i>Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>		Reazione al sito di iniezione (per esempio indurimento, eritema, dolore, ascesso, tumefazione, noduli e necrosi)				

**In generale, la presenza di perdite vaginali con il trattamento continuato (successivamente alla possibile emorragia da sospensione nel primo mese di trattamento) deve essere valutata come un segno di potenziale sottodosaggio. La soppressione ipofisaria deve quindi essere determinata attraverso un test di stimolazione dell'ormone GnRH.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto

beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio, il paziente deve essere attentamente monitorato e deve essere instaurato un trattamento di tipo sintomatico e di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Analoghi dell'ormone liberatore delle gonadotropine, Codice ATC: L02AE02

Meccanismo d'azione

La leuporelina acetato principio attivo dell'ENANTONE 11,25 mg è un analogo dell'ormone naturale GnRH. La leuporelina è molto più attiva dell'GnRH naturale e può essere definita come superagonista del decapeptide fisiologico ipotalamico. La leuporelina non è chimicamente correlata agli steroidi.

Effetti farmacodinamici

L'ENANTONE 11,25 mg è formulato in modo da permettere, dopo la somministrazione, una continua ed uniforme liberazione del principio attivo dalla sede dell'iniezione, nell'arco di tre mesi.

Dopo somministrazione di ENANTONE 11,25 mg si ha inizialmente un transitorio aumento degli steroidi sessuali per stimolazione della secrezione ipofisaria delle gonadotropine (effetto agonista). Entro 3 settimane dalla singola somministrazione si ha inibizione secretoria dell'ipofisi (effetto antagonista) e soppressione della funzione gonadica.

Efficacia e sicurezza clinica

Nell'uomo questo produce una riduzione della testosteronemia ai valori caratteristici della castrazione che si mantiene per almeno 14 settimane.

Con la somministrazione ripetuta ogni tre mesi, la soppressione della testosteronemia si mantiene per tutta la durata del trattamento.

Nella donna induce uno stato di ipoestrogenismo confrontabile con quello osservabile in menopausa.

Con la somministrazione ripetuta ogni tre mesi, questo stato di ipoestrogenismo si mantiene per tutta la durata del trattamento, causando una caduta dell'estradiolo e del progesterone, creando una condizione di "castrazione reversibile".

Questi effetti possono essere utilmente impiegati in patologie ormono-dipendenti. Per quanto riguarda il carcinoma della mammella, oltre alla presenza di recettori specifici per il GnRH, è stata dimostrata un'azione diretta degli analoghi del GnRH sul tessuto tumorale indipendentemente dalla deplezione estrogenica.

Popolazione pediatrica

Si verifica soppressione reversibile del rilascio ipofisario di gonadotropine con una conseguente diminuzione dei livelli di estradiolo (E2) o di testosterone a valori compresi nel range pre-puberale.

La stimolazione gonadica iniziale (flare-up) può causare sanguinamento vaginale in ragazze che sono già nella fase post-menarca all'inizio del trattamento. Può verificarsi sanguinamento da sospensione all'inizio del trattamento. L'emorragia si interrompe normalmente alla prosecuzione del trattamento.

Possono essere dimostrati i seguenti effetti terapeutici:

- Soppressione dei livelli di gonadotropina basale e stimolazione a livelli pre-puberale;
- Soppressione dei livelli di ormoni sessuali prematuramente aumentati con ripristino dei valori pre-puberale e arresto del ciclo mestruale precoce;
- Arresto/involuzione dello sviluppo puberale somatico (stadi di Tanner);
- Miglioramento/normalizzazione del rapporto tra età cronologica ed età ossea;
- Prevenzione della progressiva accelerazione dell'età ossea;
- Diminuzione della velocità di crescita e sua normalizzazione;
- Aumento dell'altezza finale.

Il risultato del trattamento è la soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi attivato patologicamente e prematuramente secondo l'età pre-puberale.

In uno studio clinico a lungo termine nei bambini trattati con leuprorelina a dosi fino a 15 mg mensili per > 4 anni, è stata osservata la ripresa della progressione puberale dopo l'interruzione del trattamento. Il follow-up di 20 soggetti di sesso femminile in età adulta ha mostrato cicli mestruali normali nell'80% e 12 gravidanze in 7 dei 20 soggetti, tra cui gravidanze multiple per 4 soggetti.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La somministrazione s.c. o i.m. del farmaco ai ratti (100 mg/kg) e ai cani (20 mg/kg) causano tipiche modificazioni nelle concentrazioni plasmatiche della leuprorelina acetato. In entrambe le specie si verifica un aumento iniziale con picchi dopo 3 ore. Un plateau è raggiunto dopo 2 giorni e si mantiene per circa 14 settimane. In seguito i livelli di leuprorelina gradualmente diminuiscono per un periodo che varia da 2 a 3 settimane finché il limite di dosabilità è raggiunto. Queste modificazioni nei livelli di leuprorelina acetato sono identiche nelle due specie (cane e ratto). Un confronto dei livelli di leuprorelina acetato dopo iniezione s.c. o i.m. mostra che non ci sono significative differenze nelle due specie; quindi la biodisponibilità è identica per entrambe le vie di somministrazione.

In prove di somministrazioni ripetute non sono stati osservati fenomeni di accumulo.

Nell'uomo, dopo iniezione di ENANTONE 11,25 si riscontra una fase iniziale di rilascio rapido di leuprorelina acetato. Entro 2-3 ore si raggiungono le massime concentrazioni.

I livelli aumentano ulteriormente per poi declinare e raggiungere uno steady-state fra 3-7 giorni che durano per almeno 117 ± 9 giorni.

Relazioni farmacocinetiche/farmacodinamiche

Nell'uomo il rapido aumento dei livelli di leuprorelina acetato subito dopo la prima iniezione ha portato ad aumenti delle concentrazioni plasmatiche di testosterone che nelle settimane successive sono scese al di sotto del livello di castrazione di 50 ng/dl. Questo effetto è stato osservato entro 3 settimane (12-13 giorni) dopo la prima somministrazione di ENANTONE 11,25. I livelli di castrazione si sono mantenuti nella media per 15 settimane.

Nella donna, la somministrazione trimestrale di ENANTONE 11,25 ha comportato una soppressione della funzione gonadica che induce un'amenorrea ipogonadotropa.

La Figura 8 mostra i livelli sierici di leuporelina nei bambini durante i primi 6 mesi di trattamento dopo somministrazione sc di ENANTONE 11,25 mg/ml (2 iniezioni). Dalla prima iniezione, i livelli sierici sono aumentati raggiungendo il loro massimo al quarto mese (294,79 pg/ml \pm 105,42) ed una leggera diminuzione fino al sesto mese (229,02 pg/ml \pm 103,33).

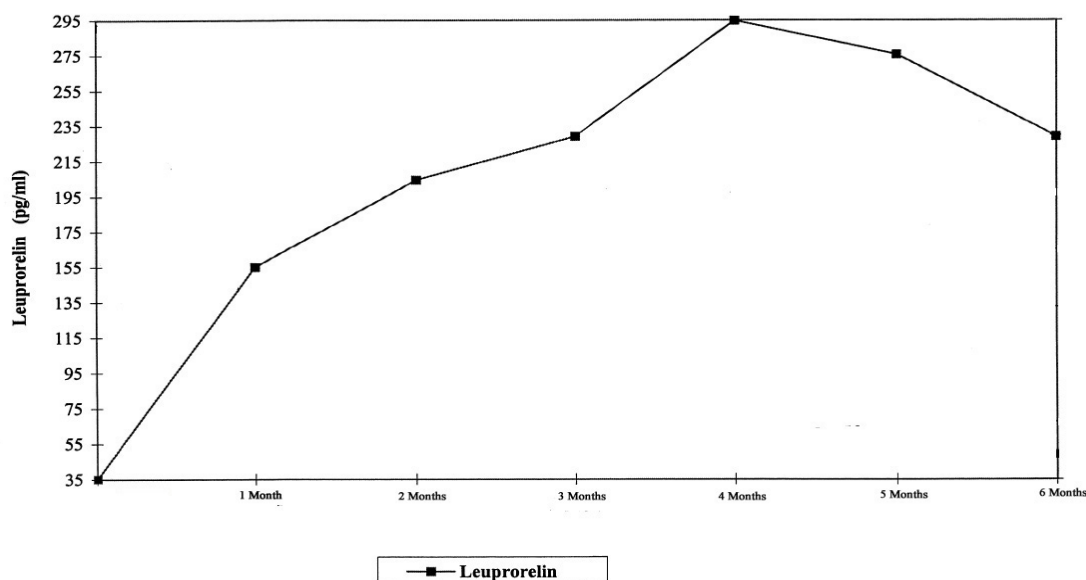


Figura 8: livelli sierici di leuporelina durante i primi 6 mesi di trattamento con ENANTONE 11,25 mg/ml (2 iniezioni) (n=42-43).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi preclinici sono stati osservati effetti soltanto ad esposizioni considerate sufficientemente superiori alla massima esposizione nell'uomo, il che indica una scarsa rilevanza clinica.

La dose singola massima non letale nel topo e ratto per via parenterale è risultata essere maggiore di 100 mg/Kg con il solo principio attivo. La DL50 dell'ENANTONE 11,25 mg è maggiore di 2000 mg/Kg per via i.m. Negli studi di tossicità cronica condotti su scimmia, ratto e topo non sono emersi effetti tossici inattesi ma solo effetti farmacodinamici ascrivibili al prodotto. Nel ratto trattato per 2 anni è emerso un trend (non statisticamente significativo) di adenoma ipofisario benigno. Queste modificazioni, che non trovano alcuna correlazione sull'uomo, sono ascrivibili alla specie animale impiegata ed alla farmacodinamica del prodotto.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere: acido polilattico, mannitolo.

Solvente: mannitolo, carmellosa **sodica**, polisorbato 80, acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

Utilizzare immediatamente dopo la miscelazione poiché la sospensione si deposita molto rapidamente dopo la ricostituzione (vedere paragrafo 6.6).

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.

Non refrigerare o congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Siringa pre-riempita a doppia camera contenente la polvere liofilizzata (11,25 mg leuprorelina acetato) nella camera anteriore e il solvente sterile (1 ml) nella camera posteriore; 1 ago da 1 x 23 gauge provvisto di dispositivo di sicurezza; 1 stantuffo.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

ENANTONE è disponibile in siringa pre-riempita a doppia camera per iniezione intramuscolare o sottocutanea.

Informazioni importanti

- **Non** usare se il medicinale è scaduto.
- Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione. Non refrigerare o congelare.
- Conservare la siringa a doppia camera nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.
- Mantenere la siringa in posizione verticale (con l'ago rivolto verso l'alto) in tutte le fasi della preparazione per prevenire la perdita di prodotto. In caso di perdita di prodotto, la dose non deve essere somministrata.
- Utilizzare immediatamente dopo la miscelazione poiché la sospensione si deposita molto rapidamente dopo la ricostituzione.
- Il medicinale può essere iniettato per via intramuscolare o sottocutanea.

Siringa pre-riempita a doppia camera

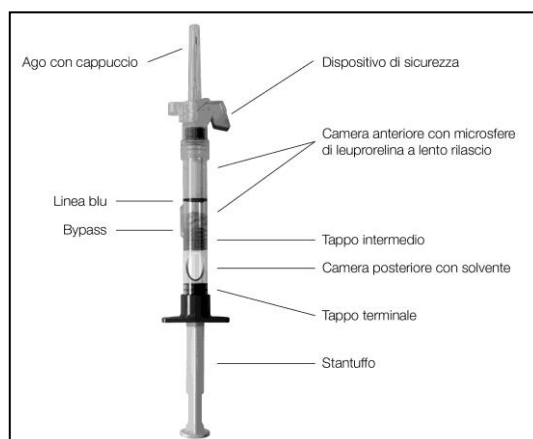


Fig. 1

Preparazione

1. Prima di iniziare la preparazione della siringa lavarsi accuratamente le mani e indossare i guanti di protezione. Mantenere la siringa in posizione verticale in tutte le fasi della preparazione.

Ricostituzione

2. Aprire la confezione e prelevare la siringa.
3. Controllare la data di scadenza riportata sulla siringa e la polvere e il solvente all'interno delle camere della siringa. La polvere deve essere bianca e asciutta, il solvente deve essere chiaro.
4. Ispezionare la siringa per cercare eventuali segni di danneggiamento.
 - **Non** usare la siringa dopo la data di scadenza;
 - **Non** usare la siringa se la polvere presenta grumi o è compatta;
 - **Non** usare la siringa se la polvere o il solvente hanno un colore anomalo;
 - **Non** usare la siringa se una qualsiasi delle sue parti risulta danneggiata.
5. L'ago è coperto da un normale cappuccio. Non toccare il dispositivo di sicurezza intorno all'ago in questa fase (Fig. 2)



Fig. 2

6. Picchiettare delicatamente la siringa per rimuovere eventuali grumi e staccare l'eventuale polvere presente sulle pareti della siringa.
7. Prelevare lo stantuffo dalla confezione.
8. Avvitare lo stantuffo alla base della siringa fino a quando il tappo terminale inizia a

girare.

- **Non** ruotare o tirare indietro lo stantuffo una volta che è stato fissato.
- 9. **Senza rimuovere il cappuccio dell'ago, controllare che l'ago sia ben fissato ruotandolo (in senso orario).** Non stringere eccessivamente.
 - **Non** rimuovere il cappuccio dell'ago finché non si è pronti per l'iniezione.
- 10. **Mantenendo la siringa dritta verso l'alto,** spingere **LENTAMENTE** lo stantuffo finché il tappo intermedio arriva alla linea blu al centro della siringa (Fig. 3). Si vedrà il solvente fluire nella camera anteriore oltre la linea blu.
 - **Non** rimuovere il cappuccio dell'ago prima che il solvente sia rilasciato;
 - **Non** spingere lo stantuffo troppo velocemente o oltre la linea blu in quanto si potrebbe verificare una perdita della sospensione dall'ago;
 - **Non** tirare indietro nuovamente lo stantuffo.



Fig. 3

11. Picchiettare delicatamente la siringa sul palmo della mano mantenendo la siringa dritta per miscelare la polvere e il solvente fino a formare una sospensione uniforme. La sospensione apparirà lattescente, senza grumi visibili (Fig. 4).
 - Se le particelle aderiscono al tappo durante la miscelazione, picchiettare delicatamente la siringa con il dito;
 - Evitare di picchiettare o agitare con forza per prevenire la formazione di bolle;



Fig. 4

12. Rimuovere il cappuccio dell'ago tirandolo verso l'alto.
 - **Non** ruotare il cappuccio dell'ago.
13. Spingere lo stantuffo verso l'alto fino a quando tutta l'aria non è stata espulsa dalla siringa.
14. La siringa adesso è pronta per l'iniezione. Utilizzare immediatamente poiché la sospensione si deposita molto rapidamente dopo la ricostituzione.

Somministrazione per via intramuscolare o sottocutanea

1. Scegliere il sito di iniezione. I siti per l'iniezione intramuscolare includono la spalla (deltoide), la parte superiore del gluteo (ventrogluteo) e la coscia (Figura 5). I siti per l'iniezione sottocutanea comprendono l'area periombelicale, le cosce, la parte superiore delle braccia e i glutei (Figura 6).
2. Pulire la pelle nel sito di iniezione con un tampone imbevuto di alcol e lasciare asciugare all'aria.
 - **Non** iniettare dove la pelle è rossa, gonfia, cicatrizzata o danneggiata;
 - **Non** utilizzare lo stesso sito di iniezione per più di un'iniezione consecutiva.

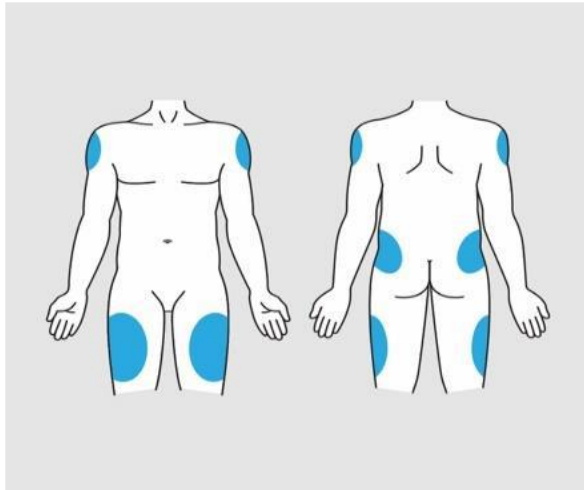


Figura 5: Siti per iniezione intramuscolare

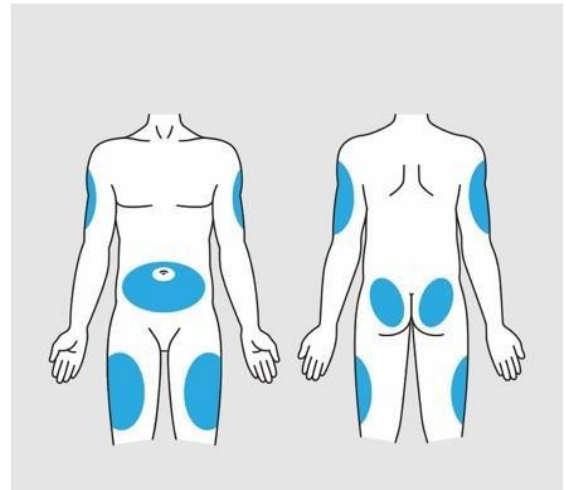


Figura 6: Siti per iniezione sottocutanea

3. Iniezione per via intramuscolare
 - Tendere delicatamente la pelle nel sito di iniezione e inserire l'ago con un angolo di 90° rispetto alla pelle. Prima di inserire l'ago, controllare l'orientamento del dispositivo di sicurezza. La freccia sul dispositivo di sicurezza deve essere puntata verso il paziente, con il pallino nero rivolto verso l'alto (Figura 7).
 - Una volta inserito l'ago, aspirare tirando indietro lo stantuffo per 5-10 secondi. È necessario prestare attenzione per evitare l'iniezione involontaria in un vaso sanguigno. Se è visibile del sangue nel cilindro dell'ago, interrompere l'iniezione e gettare immediatamente l'ago.
4. Iniezione per via sottocutanea
 - Pizzicare una sezione di pelle di 2,5 cm tra le dita e inserire l'ago con un angolo di 30° - 90°. Prima di inserire l'ago, controllare l'orientamento del dispositivo di sicurezza. La freccia sul dispositivo di sicurezza deve essere puntata verso il paziente, con il pallino nero rivolto verso l'alto (Figura 7).

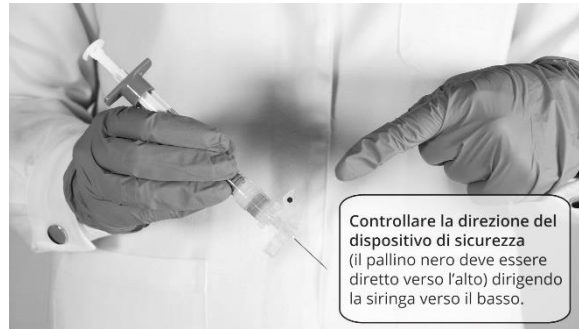


Fig. 7

5. Spingere lentamente lo stantuffo fino in fondo per iniettare l'intero contenuto della siringa. Estrarre l'ago con la stessa angolazione con cui è stato inserito, quindi utilizzare una garza pulita per applicare una leggera pressione.
 - **Non** strofinare il sito di iniezione.
 - **Non** richiudere l'ago con il cappuccio dopo l'iniezione.
6. Una volta completata l'iniezione, allontanare l'ago dal paziente. Attivare immediatamente il dispositivo di sicurezza, spingendo verso l'alto l'alletta con un dito, fino a sentire un CLICK che indica che il dispositivo è completamente esteso e l'ago coperto (Fig. 8).



Fig. 8



<http://takeda.info/3wQCXRj>

Informazioni dettagliate e aggiornate per questo prodotto sono disponibili attraverso la scansione del QR Code, riportato sul foglio illustrativo, con uno smartphone. Le stesse informazioni sono disponibili anche sul seguente URL: <http://takeda.info/3wQCXRj>

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Takeda Italia S.p.A. - Viale Manzoni 30 - Roma
su licenza Takeda Pharmaceutical Company Ltd - Osaka (Giappone)

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ENANTONE 11,25 mg/ml polvere e solvente per sospensione iniettabile a rilascio prolungato per uso intramuscolare o sottocutaneo – 1 siringa pre-riempita a doppia camera - A.I.C. 027066137

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 30 Giugno 1998
Data del rinnovo più recente: 16 Novembre 2021

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

01/2025

Classe A – Nota 51 PHT – PT
Prezzo al pubblico (al netto delle riduzioni): € 460,14
Prezzo al pubblico (IVA inclusa): € 509,85
Medicinale soggetto a prescrizione medica