

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

CAMCEVI 42 mg suspension injectable à libération prolongée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque seringue préremplie de suspension injectable à libération prolongée contient une quantité de mésylate de leuproréline équivalente à 42 mg de leuproréline.

Pour la liste complète des excipients, voir la rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension injectable à libération prolongée.

Seringue préremplie d'une suspension de couleur blanc cassé à jaune pâle, visqueuse et opalescente.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

CAMCEVI est indiqué pour le traitement du cancer de la prostate hormono-dépendant à un stade avancé et en association avec la radiothérapie dans le traitement du cancer de la prostate localisé à haut risque et localement avancé hormono-dépendant.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Patients adultes atteints d'un cancer de la prostate

CAMCEVI doit être administré sous la responsabilité d'un professionnel de santé qui possède l'expertise appropriée pour la surveillance de la réponse au traitement.

CAMCEVI 42 mg est administré en injection sous-cutanée unique tous les six mois. La suspension injectée forme un dépôt de médicament solide et offre une libération continue de leuproréline sur une période de six mois.

En principe, le traitement du cancer de la prostate avancé avec la leuproréline fait intervenir un traitement au long cours qui ne doit pas être interrompu lorsqu'une rémission ou une amélioration se produit.

La leuproréline peut être utilisée comme traitement néoadjuvant ou adjuvant en association avec la radiothérapie dans le cancer de la prostate localisé à haut risque et localement avancé.

La réponse au traitement par leuproréline sera surveillée en évaluant les paramètres cliniques et en mesurant les taux sériques d'antigène prostatique spécifique (PSA). Les études cliniques ont montré que les taux de testostérone augmentaient pendant les 3 premiers jours du traitement chez la majorité des patients n'ayant pas subi d'orchidectomie, puis qu'ils diminuaient en 3 à 4 semaines jusqu'à des valeurs inférieures au seuil de castration médicale. Une fois atteintes, les valeurs correspondant à la castration ont été maintenues tant que le traitement par leuprolide a été poursuivi (< 1 % de pics de testostérone). Si la réponse du patient semble être sous-optimale,

il faudra confirmer que la testostéronémie a atteint les valeurs correspondant à la castration ou qu'elle s'est maintenue à ce niveau.

Chez les patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration n'ayant pas subi de castration chirurgicale et recevant un agoniste de l'hormone de libération de gonadotrophines (GnRH), tel que le leuproréline, et qui sont susceptibles de recevoir un traitement par des inhibiteurs de la biosynthèse des androgènes ou par des inhibiteurs des récepteurs aux androgènes, le traitement par un agoniste de la GnRH peut être poursuivi.

Populations particulières

Insuffisance rénale/hépatique

Aucune étude clinique n'a été menée chez des patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique.

Population pédiatrique

La sécurité d'emploi et l'efficacité de la leuproréline n'ont pas été déterminées chez les enfants âgés de 0 à 18 ans (voir également rubrique 4.3). Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

CAMCEVI doit être administré par voie sous-cutanée exclusivement par des professionnels de santé qui sont familiarisés avec ces procédures. Pour des instructions sur l'administration du médicament, voir la rubrique 6.6.

L'injection intra-artérielle ou intraveineuse doit être strictement évitée.

Comme avec les autres médicaments administrés par injection sous-cutanée, le site d'injection doit être régulièrement changé.

4.3 Contre-indications

CAMCEVI est contre-indiqué chez les femmes et dans la population pédiatrique.

Hypersensibilité à la substance active, à d'autres agonistes de la GnRH ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Patients ayant subi précédemment une orchidectomie (comme les autres agonistes de la GnRH, la leuproréline n'entraîne pas de diminution supplémentaire des taux sériques de testostérone en cas de castration chirurgicale).

En tant que traitement unique chez les patients atteints d'un cancer de la prostate qui présentent une compression de la moelle épinière ou des signes de métastases vertébrales (voir également rubrique 4.4).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le traitement de suppression androgénique est susceptible d'allonger l'intervalle QT

Chez les patients ayant des antécédents ou des facteurs de risque d'allongement du QT et chez les patients recevant un traitement concomitant par des médicaments susceptibles d'allonger l'intervalle QT (voir rubrique 4.5), avant d'instaurer le traitement par leuproréline, le médecin doit évaluer le rapport bénéfice-risque, notamment la possibilité de survenue de Torsades de pointe. Une surveillance périodique des électrocardiogrammes et des taux d'électrolytes doit être envisagée.

Maladies cardiovasculaires

Un risque accru de développer un infarctus du myocarde, de mort cardiaque subite et d'accident vasculaire cérébral a été rapporté en association à l'utilisation des agonistes de la GnRH chez les hommes. Ce risque semble être faible sur la base des odds ratios rapportés, et il doit être soigneusement évalué avec les facteurs de risque cardiovasculaires au moment de la détermination d'un traitement pour les patients atteints d'un cancer de la prostate. Les patients recevant des agonistes de la GnRH doivent faire l'objet d'une surveillance visant à déceler les symptômes et signes suggérant l'apparition d'une maladie cardiovasculaire et être pris en charge conformément à la pratique clinique en vigueur.

Augmentation transitoire du taux de testostérone

La leuproréline, comme les autres agonistes de la GnRH, entraîne une augmentation transitoire des concentrations sériques de testostérone, de dihydrotestostérone et de phosphatase acide pendant la première semaine de traitement. Les patients peuvent présenter une aggravation de leurs symptômes ou l'apparition de nouveaux symptômes, notamment des douleurs osseuses, une neuropathie, une hématurie, ou une obstruction urétérale ou vésicale (voir rubrique 4.8). Ces symptômes régressent généralement au cours du traitement.

L'administration supplémentaire d'un anti-androgène approprié doit être envisagée 3 jours avant l'instauration du traitement par leuproréline et poursuivie pendant les deux à trois premières semaines du traitement. Ce traitement s'est révélé prévenir les séquelles d'une augmentation initiale de la testostéronémie.

Suite à une castration chirurgicale, la leuproréline n'entraîne pas de diminution supplémentaire des taux sériques de testostérone chez les hommes.

Densité osseuse

Une diminution de la densité osseuse a été rapportée dans la littérature médicale chez des hommes ayant subi une orchidectomie ou ayant été traités par des agonistes de la GnRH (voir rubrique 4.8).

Le traitement par anti-androgène augmente significativement le risque de fractures liées à l'ostéoporose. Les données disponibles à ce sujet sont limitées. Des fractures liées à l'ostéoporose ont été constatées chez 5 % des patients après 22 mois d'un traitement de suppression androgénique pharmacologique et chez 4% des patients après 5 à 10 ans de traitement. Le risque de fractures liées à l'ostéoporose est généralement plus élevé que le risque de fractures pathologiques.

En plus du déficit prolongé en testostérone, le vieillissement, le tabagisme et la consommation de boissons alcoolisées, l'obésité et le manque d'exercice physique sont susceptibles d'avoir une influence sur l'apparition de l'ostéoporose.

Apoplexie pituitaire

Au cours de la surveillance post-commercialisation, de rares cas d'apoplexie pituitaire (un syndrome clinique secondaire à un infarctus de la glande pituitaire) ont été rapportés après l'administration d'agonistes de la GnRH, la majorité de ces cas survenant dans les 2 semaines suivant l'administration de la première dose, et certains dans la première heure suivant l'administration. Dans ces cas, l'apoplexie pituitaire s'est manifestée par des céphalées soudaines, des vomissements, des troubles visuels, une ophtalmoplégie, une altération de l'état mental, et parfois un collapsus cardiovasculaire. Ces cas nécessitent une attention médicale immédiate.

Modifications métaboliques

Une hyperglycémie et un risque accru d'apparition d'un diabète ont été rapportés chez des hommes recevant des agonistes de la GnRH. L'hyperglycémie est susceptible d'être liée à l'apparition d'un diabète sucré ou à la dégradation du contrôle glycémique chez les patients diabétiques. La glycémie et/ou le taux d'hémoglobine glycosylée (HbA1c) doivent être surveillés périodiquement chez les patients recevant un agoniste de la GnRH, et ces derniers doivent être pris en charge en suivant les pratiques en vigueur en ce qui concerne le traitement de l'hyperglycémie ou du diabète. Les modifications métaboliques liées aux agonistes de la GnRH peuvent également inclure la stéatose hépatique.

Convulsions

Des cas de convulsions ont été rapportés après la commercialisation du produit chez des patients sous leuproréline avec ou sans antécédents de facteurs prédisposants (voir rubrique 4.8). Les convulsions doivent être prises en charge conformément à la pratique clinique en vigueur.

Hypertension intracrânienne idiopathique

Des cas d'hypertension intracrânienne idiopathique (pseudo-tumeur cérébrale) ont été rapportés chez des patients recevant de la leuproréline. Les patients doivent être avertis de la possibilité de signes et symptômes d'hypertension intracrânienne idiopathique, notamment des céphalées sévères ou récurrentes, de troubles visuels et d'acouphènes. En présence d'une hypertension intracrânienne idiopathique, l'interruption du traitement par leuproréline doit être envisagée.

Réactions indésirables cutanées sévères

Des réactions indésirables cutanées sévères (SCAR), dont le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), et la nécrolyse épidermique toxique (NET, ou syndrome de Lyell), qui peuvent engager le pronostic vital ou être fatales, ont été rapportés en association avec le traitement par leuproréline. Au moment de la prescription, les patients doivent être informés des signes et symptômes et surveillés étroitement en cas de réactions cutanées graves. En cas d'apparition de signes et symptômes évocateurs de ces réactions, le traitement par leuproréline doit être arrêté immédiatement et un autre traitement doit être envisagé (le cas échéant).

Autres événements

Des cas d'obstruction urétérale et de compression de la moelle épinière, susceptible de contribuer à une paralysie, avec ou sans complications fatales, ont été rapportés avec les agonistes de la GnRH. En cas d'apparition d'une compression de la moelle épinière ou d'une insuffisance rénale, un traitement standard de ces complications doit être instauré.

Les patients présentant des métastases vertébrales et/ou cérébrales, ainsi que les patients présentant une obstruction des voies urinaires doivent faire l'objet d'une surveillance attentive pendant les premières semaines de traitement.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Il n'a pas été mené d'études pharmacocinétiques d'interaction médicamenteuse. Aucun cas d'interactions de la leuproréline avec d'autres médicaments n'a été rapporté.

Le traitement de suppression androgénique étant susceptible d'allonger l'intervalle QT, l'utilisation concomitante de leuproréline avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT ou des médicaments susceptibles d'induire une Torsade de pointes tels que les médicaments antiarythmiques de classe IA (par ex., quinidine, disopyramide) ou de classe III (par ex., amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide), la méthadone, la moxifloxacine, les antipsychotiques, etc. doit être évaluée avec précaution (voir rubrique 4.4).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

CAMCEVI est contre-indiqué chez les femmes.

Les résultats des études menées chez l'animal et le mécanisme d'action permettent de conclure que la leuproréline est susceptible de réduire la fertilité chez les hommes en âge de procréer (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les médicaments à base de leuproréline ont une influence mineure sur l'aptitude à conduire un véhicule et à utiliser des machines. L'administration de ce médicament peut occasionner de la fatigue, des étourdissements et des troubles visuels (voir rubrique 4.8). Il doit être conseillé aux patients de s'abstenir de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines s'ils ressentent ces effets indésirables.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Les effets indésirables constatés avec les médicaments à base de leuproréline sont essentiellement liés à l'action pharmacologique spécifique de la leuproréline, autrement dit à des augmentations et à des diminutions des taux de certaines hormones. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont les bouffées vasomotrices, les nausées, les malaises et la fatigue, ainsi qu'une irritation transitoire au site d'injection. Des bouffées vasomotrices d'intensité légère à modérée surviennent chez environ 58 % des patients.

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été rapportés lors des études cliniques avec des médicaments injectables à base de leuproréline chez des patients atteints d'un cancer avancé de la prostate. Les effets indésirables sont classés de la manière suivante en fonction de leur fréquence : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) et très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée à partir des données disponibles).

Tableau 1 : Effets indésirables rapportés pour les médicaments injectables à base de leuproréline

Infections et infestations	
fréquent	rhinopharyngite
peu fréquent	infection des voies urinaires, infection cutanée locale
Affections hématologiques et du système lymphatique	
fréquent	changements hématologiques, anémie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
peu fréquent	aggravation du diabète sucré
Affections psychiatriques	
peu fréquent	rêves anormaux, dépression, diminution de la libido
Affections du système nerveux	
peu fréquent	étourdissements, céphalées, hypoesthésie, insomnie, dysgueusie, troubles de l'odorat, vertige
rare	mouvements involontaires anormaux
fréquence indéterminée	hypertension intracrânienne idiopathique (pseudo-tumeur cérébrale) (voir rubrique 4.4).

Affections cardiaques	
peu fréquent	allongement du QT (voir rubriques 4.4 et 4.5), infarctus du myocarde (voir rubrique 4.4.)
Affections vasculaires	
très fréquent	bouffées vasomotrices
peu fréquent	hypertension, hypotension
rare	syncope, collapsus
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
peu fréquent	rhinorrhée, dyspnée
fréquence indéterminée	pneumopathie interstitielle
Affections gastro-intestinales	
fréquent	nausées, diarrhées, gastroentérite/colite
peu fréquent	constipation, sécheresse buccale, dyspepsie, vomissements
rare	flatulence, éructation
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
très fréquent	ecchymoses, érythème
fréquent	prurit, sueurs nocturnes
peu fréquent	sueur froide, hypersudation
rare	alopécie, éruption cutanée
fréquence indéterminée	syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) /nécrolyse épidermique toxique (NET ou syndrome de Lyell) (voir rubrique 4.4)
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
fréquent	arthralgie, douleurs dans les membres, myalgie, rigidité musculaire, faiblesse
peu fréquent	douleurs dorsales, crampes musculaires
Affections du rein et des voies urinaires	
fréquent	diminution de la fréquence urinaire, difficulté de miction, dysurie, nocturie, oligurie
peu fréquent	spasmes de la vessie, hématurie, augmentation de la fréquence urinaire, rétention urinaire
Affections des organes de reproduction et du sein	
fréquent	sensibilité mammaire, atrophie testiculaire, douleur testiculaire, stérilité, hypertrophie mammaire, dysfonctionnement érectile, diminution de la taille du pénis
peu fréquent	gynécomastie, impuissance, trouble testiculaire
rare	douleur mammaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
très fréquent	fatigue, sensation de brûlure au site d'injection, paresthésie au site d'injection
fréquent	malaise, douleur au site d'injection, ecchymose au site d'injection, picotements au site d'injection
peu fréquent	prurit au site d'injection, durcissement au site d'injection, léthargie, douleur, pyrexie
rare	ulcération au site d'injection
très rare	nécrose au site d'injection
Investigations	

fréquent	élévation du taux sanguin de créatinine phosphokinase, allongement du temps de coagulation
peu fréquent	élévation de l'alanine aminotransférase, hypertriglycémie, allongement du temps de prothrombine, prise de poids

Description de certains effets indésirables

Les autres effets indésirables généralement rapportés avec le traitement par leuproréline incluent notamment : œdème périphérique, embolie pulmonaire, palpitations, myalgie, une altération de la sensation cutanée, faiblesse musculaire, frissons, éruption cutanée, amnésie, et troubles visuels. Une atrophie musculaire a été constatée avec l'utilisation au long cours de médicaments appartenant à cette classe. Un infarctus d'un adénome pituitaire préexistant a été rapporté dans de rares cas après administration d'agonistes de la GnRH à courte et à longue durée d'action. De rares cas de thrombocytopénie et de leucopénie ont été rapportés. Des modifications de la tolérance au glucose ont été rapportées.

Des convulsions ont été rapportées après administration d'analogues d'agonistes de la GnRH (voir rubrique 4.4).

Les effets indésirables localisés rapportés après une injection de médicaments à base de leuproréline sont semblables à ceux associés à des médicaments similaires injectés par voie sous-cutanée. De façon générale, ces effets indésirables localisés après une injection sous-cutanée sont d'intensité légère et sont décrits comme étant de courte durée.

Des réactions anaphylactiques/anaphylactoides ont été rapportées dans de rares cas après administration d'analogues d'agonistes de la GnRH.

Variations de la densité osseuse

Une diminution de la densité osseuse a été rapportée dans la littérature médicale chez des hommes ayant subi une orchidectomie ou ceux traités par un analogue de la GnRH. Il est probable qu'un traitement à long terme par leuproréline révèle des signes d'aggravation d'ostéoporose. Pour des informations sur le risque de fracture d'origine ostéoporotique, voir rubrique 4.4.

Exacerbation des signes et symptômes de la maladie

Le traitement par leuproréline peut entraîner une exacerbation des signes et des symptômes de la maladie au cours des premières semaines de traitement. Une aggravation des affections comme des métastases vertébrales et/ou une obstruction urinaire ou une hématurie peuvent entraîner des troubles neurologiques tels que faiblesse et/ou paresthésie des membres inférieurs ou une aggravation des symptômes urinaires.

Expérience clinique concernant la tolérance cutanée locale avec CAMCEVI

La tolérance cutanée locale de CAMCEVI a été évaluée lors de l'étude principale FP01C-13-001 selon quatre aspects : démangeaisons, érythème, sensation de brûlure, et sensation de picotements. Parmi les 137 patients ayant reçu des injections sous-cutanées CAMCEVI, la plupart n'a présenté aucune irritation cutanée ou qu'une légère irritation cutanée après l'injection. De façon générale, les événements localisés rapportés étaient d'intensité légère à modérée et résolutifs.

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 – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

La leuproréline ne présente aucun potentiel d'abus et un surdosage délibéré est peu probable. Aucun cas d'abus ou de surdosage n'a été rapporté en pratique clinique avec la leuproréline; en cas de surdosage, il est recommandé de mettre le patient en observation et d'administrer un traitement de soutien symptomatique.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Thérapeutique endocrine, analogues de l'hormone de libération des gonadotrophines ; code ATC : L02AE02

Mécanisme d'action

Le mésylate de leuproréline est un agoniste nonapeptidique artificiel de la GnRH naturelle qui, lorsqu'il est administré de façon continue, inhibe la sécrétion des gonadotrophines pituitaires et supprime la stéroïdogenèse testiculaire chez les hommes. Cet effet est réversible après interruption du traitement médicamenteux. Toutefois, l'action de l'agoniste est plus puissante que l'hormone naturelle et le temps nécessaire pour restaurer les taux de testostérone peut varier selon les patients.

Effets pharmacodynamiques

L'administration de leuproréline entraîne une augmentation initiale des taux circulants d'hormone lutéinisante (LH) et d'hormone folliculo-stimulante (FSH), responsable d'une augmentation transitoire des taux de stéroïdes gonadiques, de testostérone et de dihydrotestostérone chez les hommes. L'administration continue de leuproréline entraîne une diminution des taux de LH et de FSH. Chez les hommes, le taux de testostérone tombe en dessous du seuil de castration (≤ 50 ng/dL).

Après administration de la première dose de leuproréline, les concentrations sériques moyennes de testostérone augmentent de façon transitoire, puis elles chutent en dessous du seuil de castration (≤ 50 ng/dL) dans un délai de 3-4 semaines, puis elles se maintiennent en dessous du seuil de castration avec une administration semestrielle du médicament (Figure 1 ci-dessous). Des études au long cours de la leuproréline ont montré que la poursuite du traitement maintient le taux de testostérone en dessous du seuil de castration pendant une période pouvant aller jusqu'à sept ans, et probablement, indéfiniment.

La taille de la tumeur n'a pas été mesurée directement au cours du programme d'étude clinique, mais une réponse tumorale bénéfique indirecte a été constatée, démontrée par une réduction de 97 % du taux moyen de PSA pour la leuproréline.

Une étude clinique randomisée de phase III a été menée chez 970 patients atteints d'un cancer de la prostate localement avancé (essentiellement de stades T2c-T4 avec certains patients atteints d'un cancer de stade T1c à T2b avec atteinte des ganglions régionaux) en vue de comparer une radiothérapie associée à un traitement de suppression androgénique de courte durée (6 mois) à un traitement au long cours (3 ans). Les patients ont été randomisés selon un ratio 1 : 1, 483 patients dans le bras de traitement de courte durée et 487 dans le bras de traitement de longue durée.

Une analyse de non-infériorité a comparé l'hormonothérapie concomitante et adjuvante par un agoniste de la GnRH (triptoréline ou gosoréline) de courte durée au traitement de longue durée.

La mortalité globale à 5 ans était 19,0 % avec le traitement de courte durée et de 15,2 % avec le traitement de longue durée. Le hazard ratio (HR) observé de 1,42 avec la limite supérieure de l'IC à 95,71 % unilatéral de 1,79, ou avec l'IC à 95,71 % bilatéral de 1,09 à 1,85 ($p = 0,65$ pour la non-infériorité), montre que l'association radiothérapie plus 6 mois de traitement de suppression androgénique offre un taux de survie inférieur à celui obtenue avec l'association radiothérapie plus 3 ans de traitement de suppression androgénique. La survie globale à 5 ans est de 84,8 % avec le traitement de longue durée et de 81,0 % avec le traitement de courte durée. La qualité de vie globale évaluée au moyen du questionnaire QLQ -C30 n'était pas significativement différente entre les deux groupes ($p = 0,37$). Les résultats sont dominés par la population de patients présentant des tumeurs localement avancées.

Les données étayant l'indication de cancer de la prostate localisé à haut risque sont fondées sur différentes études publiées portant sur l'association de la radiothérapie et d'analogues de la GnRH, dont la leuproréline. Les données cliniques de cinq études publiées ont été analysées (EORTC 22863, RTOG 85-31, RTOG 92-02, RTOG 8610, et D'Amico et col., JAMA, 2004) et montrent toutes un bénéfice avec l'association d'analogues de la GnRH et de la radiothérapie. Il n'était pas possible de différencier clairement les populations respectives pour les indications de cancer de la prostate localement avancé et de cancer de la prostate localisé à haut risque dans les études publiées.

Les données cliniques ont montré que la radiothérapie suivie de 3 ans de traitement de suppression androgénique est préférable à la radiothérapie suivie de 6 mois de traitement de suppression androgénique.

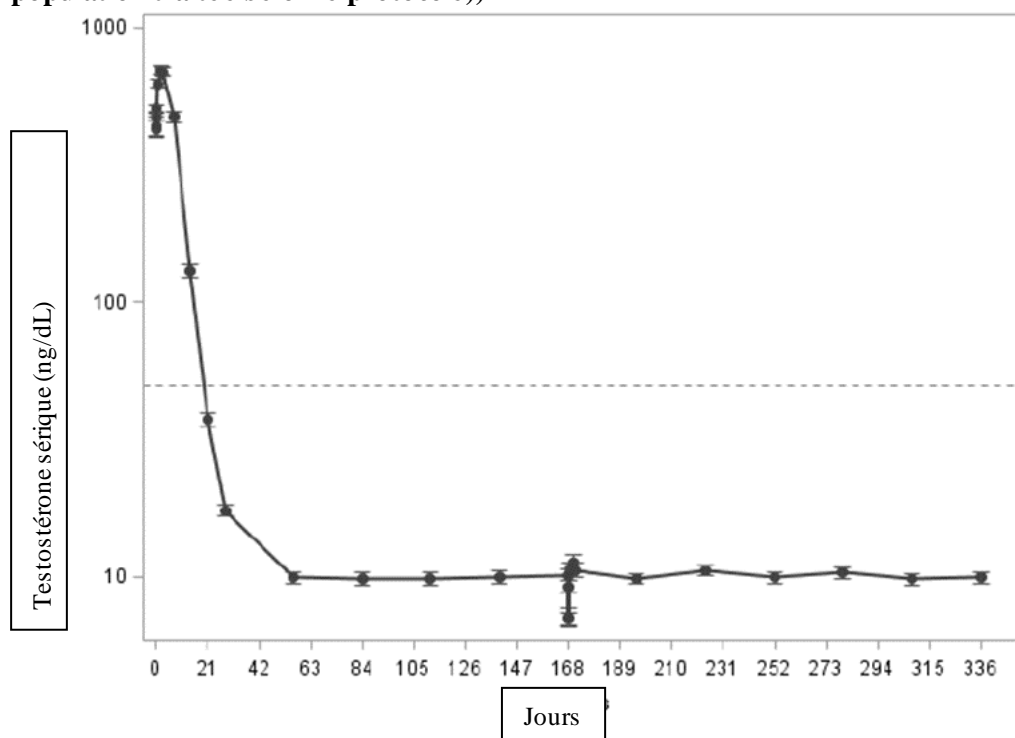
La durée du traitement de suppression androgénique préconisée dans les recommandations médicales pour les patients présentant une maladie de stade T3-T4 recevant une radiothérapie est de 2 à 3 ans.

Expérience clinique sur l'efficacité avec CAMCEVI

Une étude de phase 3 multicentrique, à bras unique, en ouvert, de 48 semaines a été menée avec la leuproréline chez 137 patients du sexe masculin qui présentaient un cancer de la prostate localisé à haut risque et localement avancé et qui avaient besoin d'un traitement de suppression androgénique. L'efficacité du médicament (deux doses administrées à 24 semaines d'intervalle) a été évaluée par : le pourcentage de patients présentant des concentrations sériques de testostérone équivalentes au seuil de castration; par l'effet sur les taux sériques de LH comme mesure de contrôle du taux de testostérone ; par l'effet sur les taux sériques de PSA.

Le pourcentage de patients présentant une testostéronémie inférieure au seuil de castration (≤ 50 ng/dL) au jour 28 était respectivement de 98,5 % (135 patients sur 137 ; intention-de-traiter) et de 99,2 % (123 patients sur 124 ; traités selon le protocole) (Figure 1).

Figure 1 : Testostéronémie moyenne en fonction du temps avec CAMCEVI (n = 124 ; population traitée selon le protocole))



La ligne en pointillés désigne le seuil de castration (50 ng/dL) de la testostéronémie.

Les taux sériques moyens de LH ont été significativement réduits après la première injection, et cet effet a persisté jusqu'à la fin de l'étude (diminution de 98 % par rapport aux valeurs initiales [jour 336]).

La taille de la tumeur n'a pas été directement mesurée dans cette étude, mais une réponse tumorale bénéfique indirecte peut être supposée pour la leuproréline comme le montre une réduction significative des taux moyens de PSA dans le temps après l'injection du médicament (la moyenne de 70 ng/mL à l'inclusion a diminué jusqu'à un taux moyen minimum de 2,6 ng/mL [population traitée selon le protocole] au jour 168).

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec le médicament de référence à base de leuproréline dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le cancer de la prostate (voir rubrique 4.2 pour les informations relatives à l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

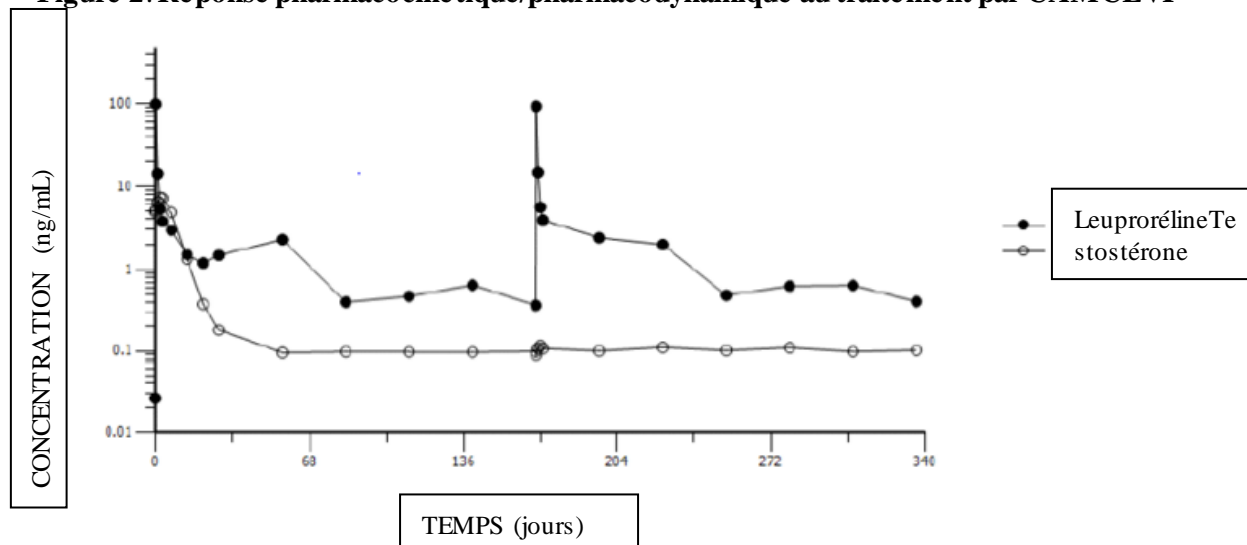
Après l'administration de la première et de la deuxième dose de leuproréline, une augmentation rapide initiale de la concentration sérique de leuproréline a été constatée, suivie d'une diminution rapide au cours des 3 premiers jours après l'administration. Après une phase initiale de « concentration maximale » caractérisée par des concentrations sériques moyennes de leuproréline de respectivement 99,7 et 93,7 ng/mL, environ 3,7 et 3,8 heures après l'administration, les taux sériques de leuproréline se sont restés relativement constants sur chaque intervalle de 24 semaines entre les administrations. La leuproréline était libérée en continu au troisième jour après l'administration, avec des concentrations sériques à l'état d'équilibre (phase en « plateau ») pendant tout l'intervalle de 24 semaines (6 mois environ)

entre les administrations (concentration moyenne : 0,37 à 2,97 ng/mL). Rien ne suggère la présence d'une accumulation importante lors d'administrations répétées de leuproréline à intervalles de 24 semaines.

L'augmentation rapide initiale des concentrations de leuproréline après l'administration de CAMCEVI sont suivies d'une chute rapide pour atteindre les concentrations à l'état d'équilibre.

Les profils pharmacocinétique/pharmacodynamique (en fonction des taux sériques de testostérone) de la leuproréline comparés au taux sérique de testostérone observé après l'injection initiale de CAMCEVI (première dose) et à 24 semaines (deuxième dose) sont présentés à la Figure 2 (étude FP01C-13-001 ; Partie II).

Figure 2: Réponse pharmacocinétique/pharmacodynamique au traitement par CAMCEVI



Distribution

Le volume de distribution de la leuproréline à l'état d'équilibre après l'administration d'un bolus intraveineux à des volontaires sains du sexe masculin était de 27 litres. *In-vitro*, La liaison aux protéines plasmatiques humaines allait de 43 % à 49 %.

Biotransformation

Aucune étude de biotransformation n'a été menée avec le leuproréline.

Élimination

L'administration d'un bolus intraveineux de 1 mg de leuproréline à des volontaires sains du sexe masculin a révélé que la clairance systémique moyenne était de 8,34 L/h, avec une demi-vie d'élimination terminale d'environ 3 heures selon un modèle bicompartimental.

Il n'a pas été mené d'études d'excrétion avec le leuproréline.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les études précliniques avec la leuproréline ont révélé des effets sur les organes de reproduction des deux sexes, auxquels on pouvait s'attendre d'après les propriétés pharmacologiques connues. Ces effets se sont avérés réversibles après l'arrêt du traitement et une période appropriée de rétablissement. La leuproréline n'a pas présenté de tératogénicité. Une

embryotoxicité/létalité a été observée chez le lapin, ce qui correspond aux effets pharmacologiques de la leuproréline sur les organes de reproduction.

Une hyperplasie et un adénome ont été observés dans la partie antérieure de la glande pituitaire de rats, ce qui correspond aux effets de la leuproréline en tant qu'agoniste de la GnRH.

Des études de cancérogenèse sur 24 mois ont été effectuées chez des rats et des souris. Chez le rat, une augmentation liée à la dose de l'apoplexie pituitaire a été constatée après administration sous-cutanée de doses de 0,6 à 4 mg/kg/jour. Cet effet n'a pas été observé chez la souris.

La leuproréline n'a pas été mutagène dans une série d'expériences *in-vitro* et *in-vivo*.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Poly(D,L-lactide)
N-méthyl-pyrrolidone

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).
Conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Une boîte contient :
1 seringue préremplie (en copolymère d'oléfine cyclique, dont l'embout est fermé au moyen d'un capuchon en élastomère bromobutyle gris, et munie d'un piston et d'ailettes), 1 aiguille de sécurité stérile (calibre 18 gauge, 5/8 pouce).

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

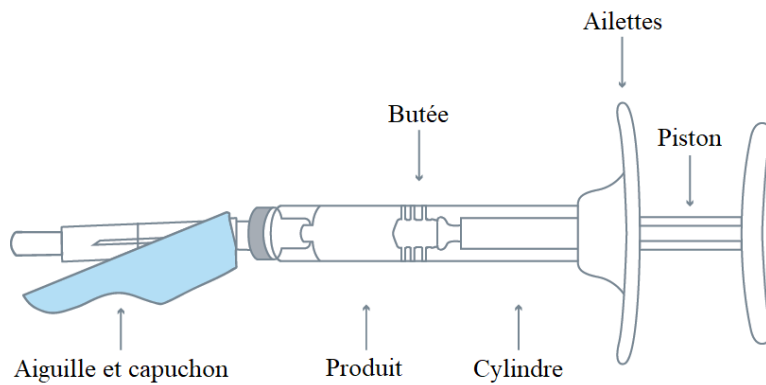
Veillez suivre les instructions indiquées afin de garantir une préparation correcte de CAMCEVI avant l'administration.

Important : Laisser CAMCEVI atteindre la température ambiante (15 °C à 25 °C) avant utilisation. Il est recommandé d'utiliser des gants pendant l'administration.

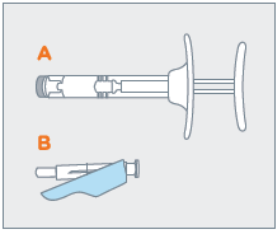
CAMCEVI contient :

- une plaquette contenant une seringue préremplie stérile ;
- une aiguille de sécurité stérile.

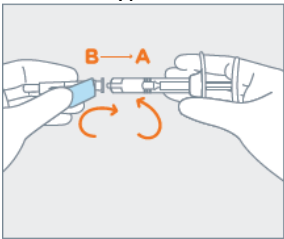
Seringue préremplie assemblée :



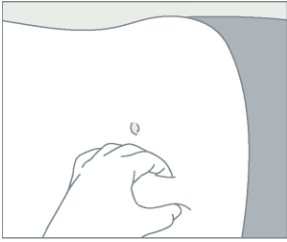
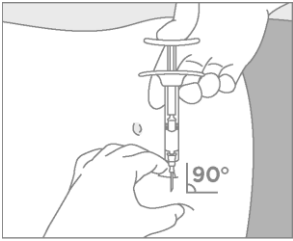
Étape 1 – Préparer le médicament :

	<p>Laisser le produit atteindre la température ambiante et examiner le contenu</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sortir CAMCEVI du réfrigérateur. • Laisser CAMCEVI atteindre la température ambiante (15 °C à 25 °C) avant utilisation. Cela prend environ 15 à 20 minutes. • Ouvrir la boîte sur un plan de travail plat, propre et sec et sortir la plaquette et le sachet. Sortir la seringue préremplie de CAMCEVI (A) de la plaquette. Sortir l'aiguille de sécurité (B) du sachet. Examiner tout le contenu de la boîte. Ne pas utiliser si des composants sont endommagés. • Vérifier la date de péremption sur la seringue. Ne pas utiliser si la date de péremption est dépassée. • Faire une inspection visuelle du médicament avant utilisation. La seringue préremplie doit contenir une suspension visqueuse et opalescente de couleur blanc cassé à jaune pâle. Ne pas utiliser si vous remarquez la présence de particules à l'intérieur du cylindre de la seringue.
---	---

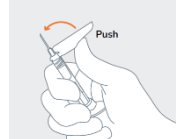
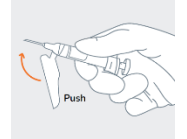

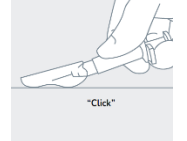
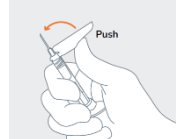
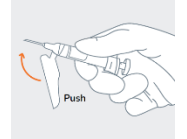

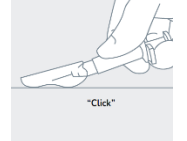
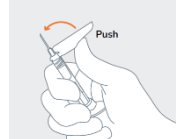
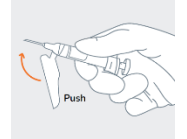

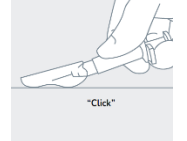
Étape 2 – Assemblage de la seringue :

<p>Fixer l'aiguille</p> 	<ul style="list-style-type: none"> • Retirer le capuchon gris de la seringue (A). • Fixer l'aiguille (B) à l'extrémité de la seringue (A) en poussant et en tournant dans le sens des aiguilles d'une montre d'environ trois quarts de tour jusqu'à ce que l'aiguille soit bien fixée. Ne pas serrer excessivement. Éliminer la seringue préremplie de CAMCEVI si elle est endommagée après avoir tourné excessivement l'aiguille.
--	--

Étape 3 – Procédure d'administration :

<p>Préparer le site d'injection</p>  <p>Administrer le traitement</p> 	<ul style="list-style-type: none"> • Choisir un site d'injection sur la partie haute ou moyenne de l'abdomen avec suffisamment de tissu cutané mou ou lâche qui n'a pas été récemment utilisé. Le site d'injection doit être régulièrement changé. • Nettoyer le site d'injection à l'aide d'un tampon imprégné d'alcool. Ne PAS pratiquer l'injection dans des zones de tissus sous-cutané musculéux ou fibreux ou à des endroits faisant l'objet de frottements ou de compression (c.-à-d. avec une ceinture ou la ceinture d'un vêtement). • Retirer le capuchon de l'aiguille (B). Pincer et maintenir la peau d'une main autour du site d'injection. Introduire l'aiguille à un angle de 90 °, puis, relâcher la peau pincée. • Injecter le contenu complet de la seringue en appuyant lentement et de façon constante sur le piston, puis retirer l'aiguille en maintenant l'angle de 90 ° utilisé pour l'introduction. <p>L'injection intra-artérielle ou intraveineuse doit être strictement évitée.</p>
--	---

Étape 4 – Éliminer l'aiguille et la seringue préremplie :

<p>Protection de l'aiguille</p> <table border="1"> <tr> <th data-bbox="204 1312 400 1379">Activation par le pouce</th><th data-bbox="400 1312 603 1379">Activation par une surface</th></tr> <tr> <td data-bbox="204 1379 400 1541">  </td><td data-bbox="400 1379 603 1541">  </td></tr> <tr> <td data-bbox="204 1541 400 1697">  </td><td data-bbox="400 1541 603 1697">  </td></tr> </table>	Activation par le pouce	Activation par une surface					<ul style="list-style-type: none"> • Immédiatement après le retrait de l'aiguille, activer le système de sécurité à l'aide du doigt/du pouce ou d'une surface plane et le pousser jusqu'à ce qu'il recouvre complètement la pointe de l'aiguille et se verrouille en place. • Un « clic » audible et tactile assure la position verrouillée. Vérifiez que la gaine de sécurité est bien engagée. Après utilisation, placer la seringue usagée avec l'aiguille protégée dans un conteneur approprié pour objets tranchants. <p>Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.</p>
Activation par le pouce	Activation par une surface						
							
							

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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center,
Moll de Barcelona, s/n,

Edifici Est 6^a planta,
08039, Barcelona
Espagne

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

EU/1/22/1647/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 24 mai 2022

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT (S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT (S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
Ul. Lutomska 50
95-200, Pabianice
Pologne

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOÎTE EN CARTON****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

CAMCEVI 42 mg suspension injectable à libération prolongée
leuproréline

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Une seringue préremplie contient une quantité de mésylate de leuproréline équivalente à 42 mg de leuproréline.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : Poly(D,L-lactide) et N-méthyl-pyrrolidone. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Suspension injectable à libération prolongée

Cette boîte contient une seringue préremplie et une aiguille de sécurité stérile.

5. MODE ET VOIE (S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Réservé à un usage unique.

Utiliser tous les 6 mois.

Voie sous-cutanée.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.

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

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center,
Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039, Barcelona
Espagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/22/1647/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Camcevi

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

PLAQUETTE DE LA SERINGUE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

CAMCEVI 42 mg suspension injectable à libération prolongée
leuproréline
SC

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Accord

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRES

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DE LA SERINGUE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

CAMCEVI 42 mg suspension injectable à libération prolongée
leuproréline
SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

6. AUTRES

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

CAMCEVI 42 mg suspension injectable à libération prolongée leuproréline

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

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que CAMCEVI et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant que CAMCEVI ne vous soit administré
3. Comment CAMCEVI est-il administré
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver CAMCEVI
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que CAMCEVI et dans quel cas est-il utilisé

La substance active de CAMCEVI est la leuproréline, qui est un agoniste de la GnRH (une version de synthèse d'une hormone naturelle appelée hormone de libération des gonadotrophines) et qui agit de la même manière que l'hormone naturelle pour réduire le taux de testostérone, une hormone sexuelle, dans l'organisme.

Le cancer de la prostate est sensible aux hormones telles que la testostérone, et la réduction des taux de testostérone contribue à contrôler la croissance du cancer.

CAMCEVI est utilisé pour traiter les hommes adultes qui présentent :

- un cancer de la prostate métastatique hormono-dépendant et
- un risque élevé de cancer de la prostate hormono-dépendant non métastatique en combinaison avec la radiothérapie.

2. Quelles sont les informations à connaître avant que CAMCEVI ne vous soit administré

N'utilisez JAMAIS CAMCEVI :

- si vous êtes une **femme ou un enfant de moins de 18 ans** ;
- si vous êtes **allergique** à la leuproréline, ou à des médicaments semblables qui affectent les hormones sexuelles (agonistes des GnRH) ; votre médecin vous aidera à les identifier si nécessaire ;
- si vous êtes allergique à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6 ;
- après l'**ablation chirurgicale de vos testicules**. Ce médicament ne peut pas entraîner une diminution supplémentaire du taux de testostérone une fois que vous n'avez plus de testicules ;
- comme seul traitement si vous souffrez de symptômes liés à une compression de la moelle épinière ou à une tumeur de la colonne vertébrale. Dans ce cas, CAMCEVI ne devra être utilisé qu'en association avec d'autres médicaments pour le traitement du cancer de la prostate.

Avertissements et précautions

Consultez en urgence un médecin si vous développez :

- maux de tête soudains ;
- vomissements ;
- perte de vision ou vision double ;
- perte de la capacité à bouger les muscles à l'intérieur ou autour des yeux ;
- altération de l'état mental ;
- symptômes précoces d'une insuffisance cardiaque, notamment
 - o fatigue ;
 - o gonflement des chevilles ; besoin fréquent d'uriner la nuit ;
 - o symptômes plus graves, tels que : respiration rapide, douleurs dans la poitrine et évanouissement.

Ces symptômes peuvent être des signes d'un état de santé appelé **apoplexie pituitaire**, qui se manifeste par des saignements dans la glande pituitaire ou par une altération de l'irrigation sanguine de la glande pituitaire qui est localisée à la base du cerveau. L'apoplexie pituitaire peut avoir pour origine une tumeur de la glande pituitaire et est susceptible de se manifester dans de rares cas après l'instauration du traitement. La plupart des cas surviennent dans les 2 semaines suivant l'administration de la première dose, et certains dans la première heure.

Des éruptions cutanées sévères, dont le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et la nécrolyse épidermique toxique (NET ou syndrome de Lyell) ont été rapportées en association avec la leuproréline. Arrêtez d'utiliser la leuproréline et consultez immédiatement un médecin si vous remarquez l'un des symptômes liés à ces réactions cutanées graves, décrits à la rubrique 4.

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère **avant d'utiliser** CAMCEVI si vous :

- développez des signes et symptômes tels que des battements de cœur rapides et très irréguliers. Ces battements de cœur rapides sont susceptibles de provoquer des évanouissements ou des convulsions ;
- avez des **problèmes cardiaques ou vasculaires**, notamment des troubles de rythme du cœur (arythmie), ou si vous prenez des médicaments pour traiter ces troubles. Le risque de troubles du rythme cardiaque peut être augmenté pendant le traitement par CAMCEVI. Votre médecin pourra surveiller votre cœur en pratiquant un électrocardiogramme (ECG) ;
- souffrez d'un cancer de la prostate qui s'est propagé à la colonne vertébrale ou au cerveau. Votre médecin vous surveillera attentivement pendant les premières semaines du traitement ;
- souffrez de **diabète sucré** (taux de sucre élevé dans le sang). CAMCEVI étant susceptible d'aggraver un diabète existant, les patients diabétiques doivent évaluer plus fréquemment leur taux de glycémie (taux sanguin de glucose) ;
- présentez une stéatose hépatique (une maladie dans laquelle un excès de graisse s'accumule dans le foie).

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère **pendant le traitement par** CAMCEVI si vous :

- êtes victime d'une **crise cardiaque**. Les symptômes d'une crise cardiaque incluent notamment des douleurs dans la poitrine, un essoufflement, des étourdissements et des sueurs ;
- êtes victime d'un **accident vasculaire cérébral (AVC)**. Les symptômes d'un AVC incluent notamment un relâchement du visage sur un côté, l'incapacité à lever les bras et des difficultés d'élocution ;
- subissez une **fracture osseuse**. Le traitement par CAMCEVI peut augmenter le risque de fractures dû à l'ostéoporose (diminution de la densité osseuse) ;
- subissez une **crise d'épilepsie** (convulsions) ;
- remarquez que votre **taux sanguin de sucre (glycémie) augmente**. Votre médecin surveillera votre glycémie pendant le traitement ;
- avez des **difficultés à uriner**. Cela pourrait être dû à un blocage au niveau de vos voies

urinaires. Votre médecin vous surveillera attentivement pendant les premières semaines du traitement;

- développez des symptômes de compression de la moelle osseuse tels que des douleurs, un engourdissement ou une faiblesse dans les bras, les mains, les jambes ou les pieds. Votre médecin vous surveillera attentivement pendant les premières semaines du traitement.

Problèmes que vous pourriez rencontrer pendant les premières semaines du traitement

Une augmentation transitoire du taux sanguin de testostérone, l'hormone sexuelle masculine, survient fréquemment au cours des premières semaines de traitement. Ceci peut entraîner une aggravation temporaire des symptômes liés à la maladie ainsi que la survenue de nouveaux symptômes qui n'étaient pas apparus jusque-là. Parmi ceux-ci, on compte notamment:

- des douleurs osseuses;
- des troubles urinaires, des douleurs, un engourdissement ou une faiblesse dans les bras, les mains, les jambes ou les pieds, ou une perte du contrôle de la vessie (incontinence urinaire) ou des intestins (incontinence fécale) résultant d'une compression de la moelle épinière;
- la présence de sang dans les urines.

Ces symptômes s'atténuent généralement au cours du traitement. S'ils ne s'atténuent pas, vous devez contacter votre médecin.

Un autre médicament peut vous être donné avant de commencer le traitement par CAMCEVI afin d'atténuer l'augmentation initiale du taux de testostérone dans le sang. Vous pourrez continuer à recevoir cet autre médicament pendant les premières semaines du traitement par CAMCEVI.

Si CAMCEVI ne vous aide pas

Certains patients souffrent de tumeurs qui ne sont pas sensibles à la diminution du taux de testostérone. Signalez à votre médecin si vous pensez que CAMCEVI a un effet trop faible.

Autres médicaments et CAMCEVI

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

CAMCEVI peut interagir avec certains médicaments utilisés pour traiter les troubles de rythme du cœur (par exemple, la quinidine, le procainamide, l'amiodarone, le sotalol, le dofétilide et l'ibutilide) ou peut augmenter le risque de troubles de rythme du cœur lorsqu'il est utilisé avec d'autres médicaments, par exemple, la méthadone (utilisée comme antidouleur et comme produit de substitution à l'héroïne dans la désintoxication de l'addiction médicamenteuse), la moxifloxacine (un antibiotique), les médicaments antipsychotiques utilisés pour traiter les maladies mentales graves

Grossesse et allaitement

Ce médicament n'est pas destiné à la femme.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

De la fatigue, des étourdissements et des troubles de la vision sont susceptibles de se produire chez les personnes traitées par CAMCEVI. Si vous présentez ces effets indésirables, abstenez-vous de conduire, d'utiliser des outils ou des machines.

3. Comment CAMCEVI est—t-il administré

CAMCEVI vous sera administré par votre médecin ou votre infirmier/ère, en une seule injection sous la peau (sous-cutanée), une fois tous les 6 mois.

Ce médicament doit uniquement vous être administré par votre médecin ou par un(e) infirmier/ère, qui veillera à ce qu'il soit injecté correctement sous la peau et pas dans une veine.

Une fois injecté, le médicament se solidifie, et libère ensuite lentement de la leuproréline dans votre corps sur une période de 6 mois.

En association avec la radiothérapie

Ce médicament peut être administré avant ou pendant une radiothérapie pour un cancer de la prostate localisé à haut risque et localement avancé. « Localisé à haut risque » signifie que le cancer est susceptible de se propager au-delà de la prostate vers les tissus voisins, et de devenir localement avancé. « Localement avancé » signifie que le cancer s'est propagé au-delà du bassin vers les tissus voisins comme les ganglions.

Surveillance de votre traitement

Votre médecin surveillera votre réponse au traitement au moyen d'analyses sanguines, notamment le dosage de l'antigène spécifique de la prostate (PSA).

Si vous avez reçu plus de CAMCEVI que vous n'auriez dû

Comme l'injection est pratiquée par votre médecin ou du personnel formé à cet effet, un surdosage est peu probable. Si une quantité trop importante de médicament vous a été accidentellement administrée, votre médecin vous surveillera et vous administrera en cas de besoin un traitement complémentaire.

Si une dose de CAMCEVI a été oubliée

Si vous pensez que l'on a oublié de vous administrer votre dose semestrielle de CAMCEVI, signalez-le à votre médecin.

Effets lorsque le traitement par CAMCEVI est arrêté

En règle générale, le traitement du cancer de la prostate par CAMCEVI nécessite un traitement à long cours. Le traitement ne doit donc pas être arrêté trop tôt même si vous constatez que vos symptômes s'améliorent ou disparaissent complètement. Si le traitement est arrêté trop prématurément, vos symptômes peuvent revenir. **N'arrêtez pas le traitement prématurément avant d'en avoir parlé au préalable à votre médecin**

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

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

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

Consultez en urgence un médecin si vous développez :

- maux de tête soudains ;
- vomissements ;
- perte de vision ou vision double ;
- perte de la capacité à bouger les muscles à l'intérieur ou autour des yeux ;
- état mental altéré ;
- symptômes précoces d'une insuffisance cardiaque, notamment
 - o fatigue ;
 - o gonflement dans les chevilles ;
 - o besoin accru d'uriner pendant la nuit ;
 - o des symptômes plus sévères comme une respiration rapide, des douleurs dans la poitrine et un évanouissement.

Ces symptômes peuvent être les signes d'un état de santé appelé apoplexie pituitaire, qui se manifeste par des saignements dans la glande pituitaire ou par une altération de l'irrigation sanguine de la glande pituitaire qui est localisée à la base du cerveau. L'apoplexie pituitaire peut avoir pour origine une tumeur de la glande pituitaire et peut survenir dans de rares cas après avoir commencé le traitement. La plupart des cas surviennent dans les 2 semaines suivant l'administration de la première dose, et certains dans la première heure.

Fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles) :

- plaques rougeâtres non surélevées, en forme de cible ou circulaires sur le tronc, souvent avec des cloques centrales, une desquamation de la peau, des aphtes de la bouche, de la gorge, du nez, des organes génitaux et des yeux. Ces éruptions cutanées graves peuvent être précédées de fièvre et de symptômes pseudo-grippaux (Syndrome de Stevens-Johnson/Nécrolyse épidermique toxique) ;
- rougeur cutanée et éruption cutanée accompagnée de démangeaisons (Éruption cutanée toxique) ;
- une éruption cutanée qui provoque l'apparition de boutons ou plaques rouges sur la peau, pouvant ressembler à une cible, avec un centre rouge entouré de cercles rouges plus pâles (Érythème polymorphe).

Effets indésirables initiaux

Une augmentation transitoire du taux sanguin de testostérone, l'hormone sexuelle masculine, survient fréquemment au cours des premières semaines de traitement. Cette augmentation peut entraîner une aggravation temporaire des symptômes liés à la maladie et l'apparition de nouveaux symptômes que vous pouvez ne pas avoir présentés auparavant. Il peut s'agir notamment des symptômes suivants :

- douleurs dans les os ;
- problèmes pour uriner, douleur, engourdissement ou faiblesse dans les bras, les jambes ou les pieds, ou perte de contrôle de la vessie ou des intestins, qui peuvent être des symptômes d'une compression de la moelle épinière ;
- présence de sang dans les urines.

Votre médecin pourra vous administrer un autre médicament au début du traitement pour réduire certains de ces effets indésirables initiaux (voir également rubrique 2 Problèmes que vous pourriez rencontrer pendant les premières semaines du traitement).

Effets indésirables au site d'injection

Après avoir reçu votre injection, il est possible que vous présentiez les effets indésirables suivants autour du point d'injection :

- légère sensation de brûlure et engourdissement immédiatement après l'injection (très fréquent : peut toucher plus d'1 personne sur 10) ;
- douleur, hématome et picotement après l'injection (fréquent : peut toucher jusqu'à 1 personne sur 10) ;
- démangeaisons et durcissement de la peau autour du point d'injection (peu fréquent : peut toucher jusqu'à 1 personne sur 100) ;
- dommages ou ulcération au point d'injection (rare : peut toucher jusqu'à 1 personne sur 1 000) ; mort (nécrose tissulaire) au point d'injection (très rare : peut toucher jusqu'à 1 personne sur 10 000).

Ces effets indésirables sont d'intensité légère et ne durent pas très longtemps. Ils ne surviennent qu'au moment où vous recevez votre injection.

Consultez votre médecin si vous présentez l'un de ces effets indésirables.

Effets indésirables très fréquents (peuvent toucher plus d'1 personne sur 10)

- bouffées de chaleur ;
- bleus et/ou rougeur de la peau ;
- fatigue.

Effets indésirables fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 10)

- symptômes d'un rhume banal (rhino-pharyngite) ;
- envie de vomir (nausées), diarrhées, inflammation de l'estomac et des intestins (gastro-entérite/colite) ;
- démangeaisons ;
- suees nocturnes ;
- douleurs dans les articulations, les bras et les jambes, les muscles et courbatures ;
- besoin d'uriner plus que la normale, y compris pendant la nuit, difficulté à uriner, douleur en urinant, diminution du débit urinaire ou besoin d'uriner moins fréquemment ;
- sensibilité et/ou gonflement des seins, atrophie testiculaire, douleur testiculaire, stérilité,

- dysfonctionnement érectile, diminution de la taille du pénis ;
- épisodes de tremblements exagérés avec une fièvre élevée (frissons), faiblesse, sensation générale de faiblesse (malaise) ;
- changements dans les résultats des analyses de sang (temps de saignement prolongé, changements dans les valeurs sanguines, diminution des globules rouges / faible numération des globules rouges).

Effets indésirables peu fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 100)

- infection des voies urinaires (IVU), infection cutanée locale ;
- aggravation du diabète sucré ;
- rêves anormaux, dépression, diminution de la libido (désir sexuel) ;
- étourdissements, maux de tête, perte partielle ou totale de sensation dans une partie du corps, insomnie, changement anormal du goût et/ou de l'odorat,
- étourdissements, perte d'équilibre (vertiges) ;
- changement dans l'électrocardiogramme (ECG) (allongement de l'intervalle QT)
- crise cardiaque. Les symptômes incluant notamment : douleurs dans la poitrine, essoufflement, étourdissements et transpiration ;
- augmentation ou diminution de la pression artérielle ;
- nez qui coule, essoufflement ;
- constipation, bouche sèche, digestion perturbée, avec sensation de satiété, douleur à l'estomac, renvois, nausées, vomissements, sensation de brûlures d'estomac (dyspepsie), vomissements ;
- sensation d'avoir la peau moite et d'avoir des sueurs ;
- douleurs dans le dos, crampes musculaires ;
- spasmes de la vessie, sang dans les urines, vessie hyperactive (vous avez besoin d'uriner avant que votre vessie ne soit pleine), incapacité à uriner ;
- augmentation du volume des seins, impuissance, troubles testiculaires (par ex., scrotum enflé, rouge ou chaud, douleur ou gêne dans la région pelvienne) ;
- envie de dormir (léthargie), douleur, fièvre ;
- changements des résultats des analyses de sang, prise de poids.

Effets indésirables rares (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 1 000)

- le corps bouge de manière incontrôlable et involontaire ;
- évanouissement, perte de connaissance brutale ;
- flatulence et renvois ;
- perte de cheveux, boutons sur la peau ;
- douleurs dans les seins.

Fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles)

- inflammation des poumons, maladie pulmonaire interstitielle ;
- hypertension intracrânienne idiopathique (augmentation de la pression intracrânienne dans la zone du cerveau caractérisée par des maux de tête, une vision double et autres symptômes visuels et des sifflements ou bourdonnements dans une ou les deux oreilles).

Les réactions allergiques graves suivantes ont été décrites avec des médicaments appartenant à la même famille de médicaments que CAMCEVI

- difficulté à respirer ou étourdissements (rare cas).

Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec d'autres médicaments contenant de la leuproréline

- gonflement des mains et des pieds (œdème) ;
- symptômes d'une embolie pulmonaire (un caillot sanguin dans les vaisseaux qui irriguent les poumons), notamment : douleur dans la poitrine, essoufflement, difficulté à respirer et expectoration de sang ;
- des battements de cœur sensiblement plus rapides, forts ou irréguliers ;
- faiblesse musculaire,
- frissons ;

- éruption cutanée ;
- troubles de la mémoire ;
- troubles de la vision ;
- fonte musculaire / perte de tissu musculaire en cas d'utilisation prolongée ;
- état de santé appelé ostéoporose dans lequel les os deviennent cassants et fragiles, ce qui augmente le risque de fracture.

L'effet indésirable suivant a été rapporté avec des médicaments appartenant à la même famille de médicaments que CAMCEVI

- convulsions.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver CAMCEVI

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

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

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

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

Laisser CAMCEVI atteindre la température ambiante (15 °C à 25 °C) avant utilisation. Cela prend environ 15 à 20 minutes.

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

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient CAMCEVI

- La substance active est la leuproréline. Une seringue préremplie de suspension injectable à libération prolongée contient une quantité de mésylate de leuproréline équivalente à 42 mg de leuproréline.
- Les autres composants sont le Poly(D,L-lactide) et la N-méthyl-pyrrolidone.

Comment se présente CAMCEVI et contenu de l'emballage extérieur

CAMCEVI est une suspension injectable à libération prolongée. La seringue préremplie contient une suspension visqueuse et opalescente, de couleur blanc cassé à jaune pâle.

CAMCEVI est disponible dans une boîte contenant : 1 seringue préremplie et 1 aiguille de sécurité stérile.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center,
Moll de Barcelona, s/n,

Edifici Est 6^a planta,
08039, Barcelona
Espagne

Fabricant

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
Ul. Lutomska 50
95-200, Pabianice
Pologne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

Authorisation Holder: AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT /
LT / LV / LX / MT / NL / NO / PT / PL / RO / SE / SI / SK / ES

Accord Healthcare S.L.U.

Tel: +34 93 301 00 64

EL

Win Medica Pharmaceutical S.A.

Tel: +30 210 7488 821

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <http://www.ema.europa.eu>.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

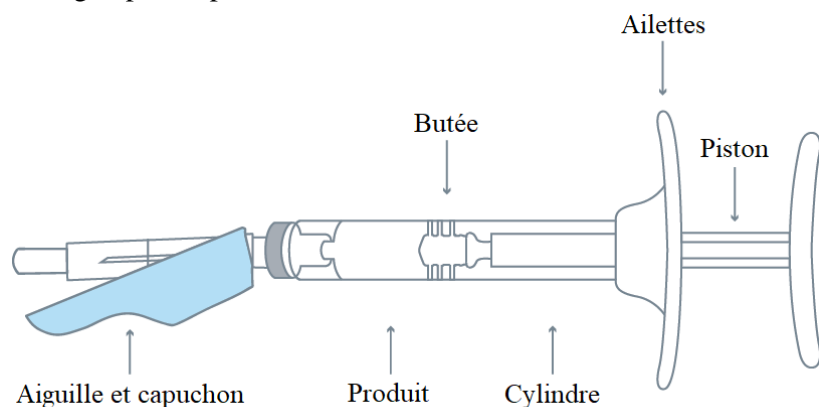
Veillez suivre les instructions ci-après afin de garantir une préparation correcte de CAMCEVI avant l'administration.

Important : Laisser CAMCEVI atteindre la température ambiante (15 °C à 25 °C) avant utilisation. Il est recommandé d'utiliser des gants pendant l'administration.

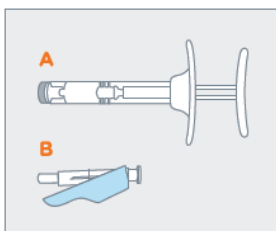
CAMCEVI contient :

- une plaquette contenant une seringue préremplie stérile ;
- une aiguille de sécurité stérile.

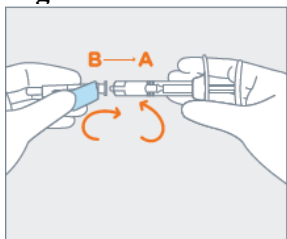
Seringue préremplie assemblée :



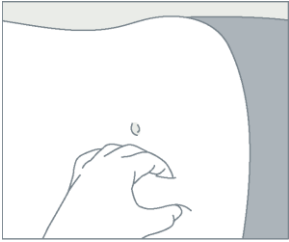
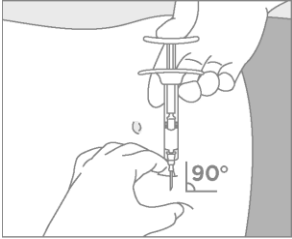
Étape 1 – Préparer le médicament :

	<p>Laisser le produit atteindre la température ambiante et examiner le contenu</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sortir CAMCEVI du réfrigérateur. • Laisser CAMCEVI atteindre la température ambiante (15 °C à 25 °C) avant utilisation. Cela prend environ 15 à 20 minutes. • Ouvrir la boîte sur un plan de travail plat, propre et sec et sortir la plaquette et le sachet. Sortir la seringue préremplie de CAMCEVI (A) de la plaquette. Sortir l'aiguille de sécurité (B) du sachet. Examiner tout le contenu de la boîte. Ne pas utiliser si des composants sont endommagés. • Vérifier la date de péremption sur la seringue. Ne pas utiliser si la date de péremption est dépassée. • Faire une inspection visuelle du médicament avant utilisation. La seringue préremplie doit contenir une suspension visqueuse et opalescente de couleur blanc cassé à jaune pâle. Ne pas utiliser si vous remarquez la présence de particules à l'intérieur du cylindre de la seringue.
--	---

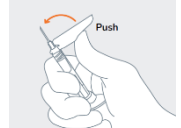
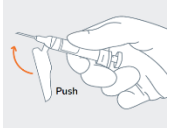
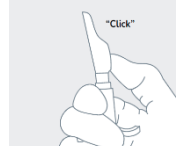
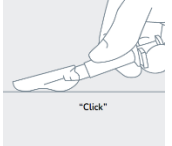
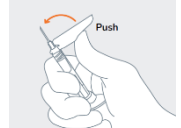
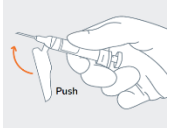
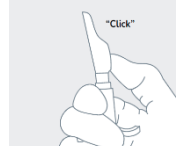
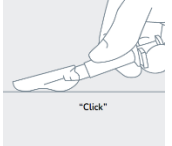
Étape 2 – Assemblage de la seringue :

<p>Fixer l'aiguille</p> 	<ul style="list-style-type: none"> • Retirer le capuchon gris de la seringue (A). • Fixer l'aiguille (B) à l'extrémité de la seringue (A) en poussant et en tournant dans le sens des aiguilles d'une montre d'environ trois quarts de tour jusqu'à ce que l'aiguille soit bien fixée. Ne pas serrer excessivement. Éliminer la seringue préremplie de CAMCEVI si elle est endommagée après avoir tourné excessivement l'aiguille.
--	--

Étape 3 – procédure d'administration :

<p>Préparer le site d'injection</p>  <p>Administrer le traitement</p> 	<ul style="list-style-type: none"> • Choisir un site d'injection sur la partie haute ou moyenne de l'abdomen avec suffisamment de tissu cutané mou ou lâche qui n'a pas été récemment utilisé. Le site d'injection doit être régulièrement changé. • Nettoyer le site d'injection à l'aide d'un tampon imprégné d'alcool. Ne PAS pratiquer l'injection dans des zones de tissus sous-cutané musculéux ou fibreux ou à des endroits faisant l'objet de frottements ou de compression (c.-à-d. avec une ceinture ou la ceinture d'un vêtement). • Retirer le capuchon de l'aiguille (B). Pincer et maintenir la peau d'une main autour du site d'injection. Introduire l'aiguille à un angle de 90 °, puis relâcher la peau pincée. • Injecter le contenu complet de la seringue en appuyant lentement et de façon constante sur le piston, puis retirer l'aiguille en maintenant l'angle de 90 ° utilisé pour l'introduction. <p>L'injection intra-artérielle ou intraveineuse doit être strictement évitée.</p>
--	--

Étape 4 – Jeter l'aiguille et la seringue préremplie :

<p>Protection de l'aiguille</p> <table border="1"> <tr> <th data-bbox="204 1288 400 1361">Activation par le pouce</th><th data-bbox="400 1288 603 1361">Activation par une surface</th></tr> <tr> <td data-bbox="204 1361 400 1512">  </td><td data-bbox="400 1361 603 1512">  </td></tr> <tr> <td data-bbox="204 1512 400 1675">  </td><td data-bbox="400 1512 603 1675">  </td></tr> </table>	Activation par le pouce	Activation par une surface					<ul style="list-style-type: none"> • Immédiatement après le retrait de l'aiguille, activer le système de protection de sécurité à l'aide du doigt/du pouce ou d'une surface plane et le pousser jusqu'à ce qu'il recouvre complètement la pointe de l'aiguille et se verrouille en place. • Un « clic » audible et tactile assure la position verrouillée. Vérifiez que la gaine de sécurité est bien engagée. Après utilisation, placer la seringue usagée avec l'aiguille protégée dans un conteneur approprié pour objets tranchants. <p>Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.</p>
Activation par le pouce	Activation par une surface						
