

## **ALLEGATO I**

### **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

CAMCEVI 42 mg sospensione iniettabile a rilascio prolungato

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni siringa preriempita con sospensione a rilascio prolungato per iniezione contiene leuporelina mesilato equivalente a 42 mg di leuporelina.

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

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Sospensione iniettabile a rilascio prolungato.

Siringa preriempita con sospensione viscosa e opalescente di colore da biancastro a giallo chiaro.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

CAMCEVI è indicato per il trattamento del cancro della prostata ormono-dipendente avanzato e per il trattamento del carcinoma della prostata ormono-dipendente localizzato ad alto rischio e localmente avanzato in associazione a radioterapia.

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

#### Posologia

#### Pazienti adulti con cancro della prostata

CAMCEVI deve essere somministrato sotto la direzione di un operatore sanitario con adeguate competenze per il monitoraggio della risposta al trattamento.

CAMCEVI 42 mg viene somministrato mediante iniezione sottocutanea singola ogni sei mesi. La sospensione iniettata forma un depot solido per l'erogazione del medicinale e fornisce un rilascio costante di leuporelina per un periodo di sei mesi.

Di regola, il trattamento del cancro della prostata avanzato con leuporelina è a lungo termine e non deve essere interrotto in caso di remissione o miglioramento.

Leuporelina può essere utilizzata per la terapia neoadiuvante o adiuvante in associazione a radioterapia nel trattamento del cancro della prostata localizzato ad alto rischio e localmente avanzato.

La risposta a leuporelina deve essere monitorata da parametri clinici e mediante la misurazione dei livelli sierici dell'antigene prostatico specifico (PSA). Studi clinici hanno mostrato un aumento dei livelli di testosterone durante i primi 3 giorni di trattamento nella maggioranza dei pazienti non orchiectomizzati e una successiva diminuzione al di sotto dei livelli di castrazione medica entro 3-4 settimane. Una volta raggiunti, i livelli di castrazione sono stati mantenuti per tutta la durata del trattamento con leuporelina (< 1% di episodi di aumento del testosterone). In caso di risposta subottimale da parte del paziente, è necessario verificare che i livelli di testosterone sierico abbiano raggiunto o rimangano ai livelli di castrazione.

In pazienti con cancro della prostata metastatico resistente alla castrazione non castrati chirurgicamente e trattati con un agonista dell'ormone di rilascio delle gonadotropine (GnRH), come leuprorelina, e idonei al trattamento con inibitori della biosintesi degli androgeni o inibitori del recettore degli androgeni, il trattamento con un agonista GnRH può essere continuato.

### Popolazioni speciali

#### *Compromissione epatica/renale*

Non sono stati condotti studi clinici su pazienti con compromissione renale o epatica.

#### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di leuprorelina nei bambini di età compresa tra 0 e 18 anni non sono state ancora stabilite (vedere anche paragrafo 4.3). Non ci sono dati disponibili.

### Modo di somministrazione

CAMCEVI deve essere somministrato per via sottocutanea esclusivamente da operatori sanitari aventi familiarità con queste procedure. Per istruzioni sulla somministrazione del medicinale, vedere paragrafo 6.6.

L'iniezione endoarteriosa o endovenosa devono essere rigorosamente evitata.

Come per tutti gli altri medicinali somministrati per iniezione sottocutanea, è necessario cambiare periodicamente il sito di iniezione.

## **4.3 Controindicazioni**

CAMCEVI è controindicato nelle donne e nei pazienti pediatrici.

Ipersensibilità al principio attivo, ad altri agonisti del GnRH o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Pazienti precedentemente sottoposti a orchiectomia (come per altri agonisti del GnRH, leuprorelina non provoca un'ulteriore riduzione del testosterone sierico in caso di castrazione chirurgica).

Come trattamento unico nei pazienti con cancro della prostata e compressione del midollo spinale o evidenza di metastasi spinali (vedere anche paragrafo 4.4).

## **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

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

In pazienti con anamnesi o fattori di rischio di prolungamento QT e in pazienti trattati con medicinali concomitanti che possono prolungare l'intervallo QT (vedere paragrafo 4.5), i medici devono valutare il rapporto beneficio/rischio, compreso il potenziale di Torsione di punta prima di iniziare il trattamento con leuprorelina. È opportuno considerare di effettuare un monitoraggio periodico di elettrocardiogramma ed elettroliti.

### Disturbi cardiovascolari

In associazione all'uso di agonisti del GnRH negli uomini, è stato segnalato un aumento del rischio di sviluppare infarto miocardico, morte cardiaca improvvisa e ictus. Il rischio è considerato basso in base ai rapporti di probabilità riportati e deve essere valutato attentamente

assieme ai fattori di rischio cardiovascolare quando si considera il trattamento dei pazienti con cancro della prostata. I pazienti trattati con agonisti del GnRH devono essere monitorati per sintomi e segni che suggeriscono lo sviluppo di un disturbo cardiovascolare e devono essere gestiti in accordo alle attuali linee guida cliniche.

#### Aumento transitorio del testosterone

Leuporelina, come altri agonisti del GnRH, causa un aumento transitorio delle concentrazioni sieriche di testosterone, diidrotosterone e fosfatasi acida durante la prima settimana di trattamento. I pazienti possono manifestare un peggioramento della sintomatologia o l'insorgenza di nuovi sintomi, compreso dolore osseo, neuropatia, ematuria o ostruzione dello sbocco vescicale o dell'uretere (vedere paragrafo 4.8). Questi sintomi generalmente si attenuano con il proseguimento della terapia.

L'ulteriore somministrazione di un antiandrogeno appropriato deve essere valutata a partire da 3 giorni prima dell'inizio del trattamento con leuporelina e continuando per le prime due o tre settimane di trattamento. Ciò previene le conseguenze di un aumento iniziale di testosterone sierico.

In seguito a castrazione chirurgica, leuporelina non causa alcuna ulteriore diminuzione dei livelli di testosterone sierico in pazienti maschi.

#### Densità ossea

Una diminuzione della densità ossea è stata riportata nella letteratura medica negli uomini sottoposti a orchiectomia o a trattamento con agonisti del GnRH (vedere paragrafo 4.8).

La terapia anti-androgenica aumenta significativamente il rischio di fratture dovute all'osteoporosi. Sono disponibili solo dati limitati su tale argomento. Le fratture dovute all'osteoporosi sono state osservate nel 5% dei pazienti dopo 22 mesi di terapia di deprivazione androgenica farmacologica e nel 4% dei pazienti dopo 5-10 anni di trattamento. Il rischio di fratture dovute all'osteoporosi è generalmente più elevato di quello di fratture patologiche.

Oltre alla carenza di testosterone a lungo termine, l'età avanzata, il fumo e il consumo di alcolici, l'obesità e l'attività fisica insufficiente possono avere un effetto sullo sviluppo dell'osteoporosi.

#### Apoplessia dell'ipofisi

Durante la sorveglianza post-marketing, dopo la somministrazione di agonisti del GnRH sono stati segnalati rari casi di apoplessia dell'ipofisi (una sindrome clinica conseguente all'infarto della ghiandola pituitaria), che per la maggior parte si sono verificati entro 2 settimane dalla dose iniziale, e alcuni di essi si sono manifestati entro la prima ora. In questi casi, l'apoplessia dell'ipofisi si è manifestata con cefalea improvvisa, vomito, alterazioni della vista, oftalmoplegia, stato mentale alterato e talvolta collasso cardiovascolare. È necessario l'immediato intervento di un medico.

#### Cambiamenti metabolici

L'iperglicemia e un aumento del rischio di sviluppare il diabete sono stati riportati negli uomini trattati con agonisti del GnRH. L'iperglicemia può segnalare lo sviluppo del diabete mellito o il peggioramento del controllo glicemico nei pazienti diabetici. È necessario monitorare periodicamente la glicemia e/o l'emoglobina glicosilata (HbA1c) nei pazienti trattati con un agonista GnRH e gestire i pazienti conformemente alla prassi attuale per il trattamento dell'iperglicemia o del diabete. I cambiamenti metabolici associati all'uso di agonisti del GnRH possono anche includere la steatosi epatica.

## Convulsioni

Sono stati riportati casi post-marketing di convulsioni in pazienti che assumevano leuporelina con o senza anamnesi di fattori predisponenti (vedere paragrafo 4.8). Le convulsioni devono essere gestite in accordo con la prassi clinica attuale.

## Ipertensione endocranica idiopatica

Nei pazienti che hanno assunto leuporelina 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 presa in considerazione la sospensione della somministrazione di leuporelina.

## Reazioni avverse cutanee severe

In associazione al trattamento con leuporelina 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 leuporelina e prendere in considerazione un trattamento alternativo (come opportuno).

## Altri eventi

Casi di ostruzione dell'uretere e di compressione del midollo spinale, che possono contribuire a paralisi con o senza complicazioni fatali, sono stati riportati con gli agonisti del GnRH. In caso di insorgenza di compressione del midollo spinale o compromissione renale, è necessario avviare i trattamenti standard previsti per tali complicanze.

I pazienti con metastasi vertebrali e/o cerebrali e quelli con ostruzione delle vie urinarie devono essere monitorati attentamente durante le prime settimane di trattamento.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Non sono stati effettuati studi farmacocinetici di interazione farmaco-farmaco. Non sono state segnalate interazioni di leuporelina con altri medicinali.

La terapia di deprivazione androgenica può prolungare l'intervallo QT, pertanto l'uso concomitante di leuporelina con medicinali noti per prolungare l'intervallo QT o medicinali capaci di indurre Torsione di punta, come i medicinali antiaritmici di classe IA (ad es. chinidina, disopiramide) o classe III (ad es. amiodarone, sotalolo, dofetilide, ibutilide), metadone, moxifloxacina, antipsicotici ecc., deve essere valutato attentamente (vedere paragrafo 4.4).

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

CAMCEVI è controindicato nelle donne.

Sulla base dei risultati sugli animali e del meccanismo di azione, leuporelina può compromettere la fertilità nei maschi potenzialmente fertili (vedere paragrafo 5.3).

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

I medicinali contenenti leuporelina alterano lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. La somministrazione di questo medicinale può causare stanchezza, capogiri e

disturbi visivi (vedere paragrafo 4.8). Se si verificano queste reazioni avverse, i pazienti devono essere informati di non guidare e non utilizzare macchinari.

#### 4.8 Effetti indesiderati

##### Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse osservate con i medicinali contenenti leuprorelina sono principalmente legate all'azione farmacologica specifica di leuprorelina, ovvero aumenti e diminuzioni di alcuni livelli ormonali. Le reazioni avverse più frequentemente riportate sono vampate di calore, nausea, malessere e stanchezza e irritazione locale transitoria in sede di iniezione. Vampate di calore lievi o moderate si verificano in circa il 58% dei pazienti.

##### Tabella delle reazioni avverse

I seguenti effetti indesiderati sono stati riportati nel corso di studi clinici con medicinali iniettabili contenenti leuprorelina, in pazienti con cancro della prostata in stadio avanzato. Gli effetti indesiderati sono classificati, in base alla frequenza, come: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ) e molto raro ( $< 1/10\,000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

**Tabella 1. Effetti indesiderati riportati per medicinali contenenti leuprorelina per iniezione**

<b>Infezioni ed infestazioni</b>	
comune	rinofaringite
non comune	infezione delle vie urinarie, infezione cutanea locale
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>	
comune	variazioni ematologiche, anemia
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	
non comune	diabete mellito aggravato
<b>Disturbi psichiatrici</b>	
non comune	sogni anormali, depressione, libido diminuita
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	
non comune	capogiro, cefalea, ipoestesia, insonnia, disturbo del gusto, disturbo dell'olfatto, vertigine
raro	movimenti involontari anormali
non nota	ipertensione endocranica idiopatica (pseudotumor cerebri) (vedere paragrafo 4.4)
<b>Patologie cardiache</b>	
non nota	prolungamento dell'intervallo QT (vedere paragrafi 4.4 e 4.5), infarto miocardico (vedere paragrafo 4.4)
<b>Patologie vascolari</b>	
molto comune	vampate di calore
non comune	ipertensione, ipotensione
raro	sincope, collasso
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	
non comune	rinorrea, dispnea
non nota	malattia polmonare interstiziale
<b>Patologie gastrointestinali</b>	
comune	nausea, diarrea, gastroenterite/colite
non comune	stipsi, bocca secca, dispepsia, vomito

raro	flatulenza, eruttazione
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	
molto comune	Chiazze ecchimotiche, eritema
comune	prurito, sudorazioni notturne
non comune	vischiosità, sudorazione aumentata
raro	alopecia, eruzione cutanea
non nota	Sindrome di Stevens-Johnson/necrolisi epidermica tossica (SJS/TEN) (vedere paragrafo 4.4), eruzione cutanea tossica, eritema multiforme
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>	
comune	artralgia, dolore agli arti, mialgia, rigidità, debolezza
non comune	dolore dorsale, crampi muscolari
<b>Patologie renali e urinarie</b>	
comune	scarsa frequenza della minzione, minzione difficoltosa, disuria, nicturia, oliguria
non comune	spasmo vescicale, ematuria, frequenza urinaria aggravata, ritenzione urinaria
<b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>	
comune	dolorabilità mammaria, atrofia testicolare, dolore testicolare, infertilità, ipertrofia mammaria, disfunzione erettile, dimensioni ridotte del pene
non comune	ginecomastia, impotenza, disturbi testicolari
raro	dolore mammario
<b>Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	
molto comune	stanchezza, bruciore in sede di iniezione, parestesia in sede di iniezione
comune	malessere, dolore in sede di iniezione, lividura in sede di iniezione, dolore pungente in sede di iniezione
non comune	prurito in sede di iniezione, indurimento in sede di iniezione, letargia, dolore, piressia
raro	ulcerazione in sede di iniezione
molto raro	necrosi in sede di iniezione
<b>Esami diagnostici</b>	
comune	aumento della creatinfosfochinasi nel sangue, tempo di coagulazione prolungato
non comune	alanina aminotransferasi aumentata, trigliceridi ematici aumentati, tempo di protrombina prolungato, peso aumentato

#### Descrizione di reazioni avverse selezionate

Altri effetti indesiderati che in genere sono stati riportati in associazione al trattamento con leuprorelina includono edema periferico, embolia polmonare, palpitazioni, mialgia, alterazione della sensibilità cutanea, debolezza muscolare, brividi, eruzione cutanea, amnesia e disturbi visivi. L'atrofia muscolare è stata osservata con l'uso a lungo termine dei medicinali appartenenti a questa classe. L'infarto di un adenoma ipofisario preesistente è stato riportato raramente in seguito alla somministrazione di agonisti del GnRH a breve e lunga azione. Sono state rare le segnalazioni di trombocitopenia e leucopenia. Sono state riportate alterazioni della tolleranza al glucosio.

A seguito della somministrazione di analoghi agonisti del GnRH, sono state riportate convulsioni (vedere paragrafo 4.4).

Le reazioni avverse locali riportate dopo l'iniezione di medicinali contenenti leuporelina sono simili a quelle associate a medicinali simili iniettati per via sottocutanea. In genere le reazioni avverse locali verificatesi dopo l'iniezione sottocutanea sono lievi e possono essere descritte come di breve durata.

Le reazioni anafilattiche/anafilattoidi sono state riportate raramente dopo la somministrazione di analoghi agonisti del GnRH.

#### Alterazioni della densità ossea

Una diminuzione della densità ossea è stata riportata nella letteratura medica negli uomini sottoposti a orchietomia o trattati con un analogo del GnRH. Si prevede che lunghi periodi di trattamento con leuporelina possano far riscontrare segni crescenti di osteoporosi. Riguardo all'aumento del rischio di fratture dovute a osteoporosi, vedere il paragrafo 4.4.

#### Aggravamento di segni e sintomi della malattia

Il trattamento con leuporelina può causare un aggravamento dei segni e sintomi della malattia durante le prime settimane. In caso di aggravamento di condizioni quali metastasi vertebrali e/o ostruzione urinaria o ematuria, possono verificarsi problemi neurologici, tra cui debolezza e/o parestesia degli arti inferiori o aggravamento dei sintomi urinari.

#### Esperienza clinica sulla tollerabilità cutanea locale con CAMCEVI

La tollerabilità cutanea locale di CAMCEVI è stata valutata nello studio principale FP01C-13-001 in base a quattro aspetti: prurito, eritema, bruciore e pizzicore. Dei 137 soggetti che hanno ricevuto iniezioni sottocutanee di CAMCEVI, la maggioranza ha manifestato irritazione cutanea da assente a lieve in seguito all'iniezione. In generale, gli eventi localizzati riportati sono stati da lievi a moderati e si sono risolti.

#### 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 riportato nell'[allegato V](#).

### **4.9 Sovradosaggio**

Leuporelina non ha potenziale di abuso ed è improbabile che si verifichi un sovradosaggio intenzionale. Non ci sono segnalazioni di abuso o sovradosaggio nella pratica clinica con leuporelina, tuttavia in caso di eccessiva esposizione si raccomandano l'osservazione e il trattamento sintomatico di supporto.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: terapia endocrina, analoghi dell'ormone di rilascio delle gonadotropine; codice ATC: L02AE02



## Meccanismo d'azione

Leuporelina mesilato è un nonapeptide di sintesi, agonista del GnRH presente fisiologicamente che, se somministrato costantemente, inibisce la secrezione di gonadotropine pituitarie e sopprime la steroidogenesi testicolare nei maschi. Questo effetto è reversibile con l'interruzione del trattamento con il medicinale. Tuttavia, l'agonista possiede una potenza maggiore rispetto all'ormone naturale e il tempo di recupero dei livelli di testosterone può variare da paziente a paziente.

## Effetti farmacodinamici

La somministrazione di leuporelina provoca un aumento iniziale dei livelli di circolazione dell'ormone luteinizzante (LH) e dell'ormone follicolo-stimolante (FSH), il che porta a un aumento transitorio dei livelli di steroidi gonadici, testosterone e diidrottestosterone nei maschi. La somministrazione continua di leuporelina si traduce in una diminuzione dei livelli di LH e FSH. Nei maschi, il testosterone si riduce a livelli inferiori alla soglia di castrazione ( $\leq 50$  ng/dL).

Dopo la prima dose di leuporelina, le concentrazioni medie di testosterone sierico sono aumentate temporaneamente, per poi scendere al di sotto dei livelli della soglia di castrazione ( $\leq 50$  ng/dL) entro 3-4 settimane, e si sono mantenute al di sotto della soglia di castrazione con una somministrazione del medicinale ogni 6 mesi (Figura 1 sottostante).

Gli studi a lungo termine su leuporelina hanno mostrato che il proseguimento della terapia mantiene il testosterone al di sotto del livello di castrazione fino a sette anni, e presumibilmente a tempo indeterminato.

Le dimensioni del tumore non sono state misurate direttamente durante il programma di studi clinici, tuttavia si è verificata una risposta positiva indiretta del tumore dimostrabile come una riduzione mediana di PSA con leuporelina pari al 97%.

In uno studio clinico randomizzato di fase III condotto su 970 pazienti con cancro della prostata localmente avanzato (nella maggior parte pazienti T2c-T4, con alcuni pazienti da T1c a T2b che presentavano coinvolgimento patologico dei linfonodi regionali) dei quali 483 erano stati assegnati al trattamento di soppressione androgenica a breve termine (6 mesi) in combinazione con radioterapia e 487 a terapia a lungo termine (3 anni), un'analisi di non inferiorità ha comparato i trattamenti ormonali adiuvante e concomitante con agonista del GnRH (triptorelina o goserelina) a breve termine e a lungo termine. La mortalità complessiva a 5 anni è stata del 19,0% e del 15,2% rispettivamente nei gruppi a breve termine e a lungo termine. Il rapporto di rischio osservato (HR, *hazard ratio*) di 1,42 con un IC al 95,71% a una coda superiore di 1,79 o IC al 95,71% a due code di 1,09; 1,85 ( $p = 0,65$  per la non inferiorità) dimostra che la combinazione di radioterapia e 6 mesi di terapia di deprivazione androgenica offre una sopravvivenza inferiore rispetto a radioterapia e 3 anni di terapia di deprivazione androgenica. La sopravvivenza globale a 5 anni è stata pari all'84,8% per il trattamento a lungo termine e all'81,0% per il trattamento a breve termine. La qualità complessiva della vita utilizzando QLQ-C30 non mostrava differenze significative tra i due gruppi ( $p = 0,37$ ). I risultati sono dominati dalla popolazione di pazienti con tumori localmente avanzati.

L'evidenza per l'indicazione del cancro della prostata localizzato ad alto rischio si basa su studi pubblicati di radioterapia in associazione ad analoghi del GnRH, compresa leuporelina. I dati clinici ricavati da cinque studi pubblicati sono stati analizzati (EORTC 22863, RTOG 85-31, RTOG 92-02, RTOG 8610, e D'Amico et al., JAMA, 2004), hanno mostrato benefici in relazione all'associazione dell'analogo del GnRH con la radioterapia. Negli studi pubblicati non è stato possibile operare una chiara differenziazione nelle popolazioni oggetto dello studio per le indicazioni di cancro della prostata localmente avanzato e cancro della prostata localizzato ad alto rischio.

Dati clinici hanno dimostrato che la radioterapia seguita da 3 anni di terapia di deprivazione androgenica è preferibile rispetto alla radioterapia seguita da 6 mesi di terapia di deprivazione androgenica.

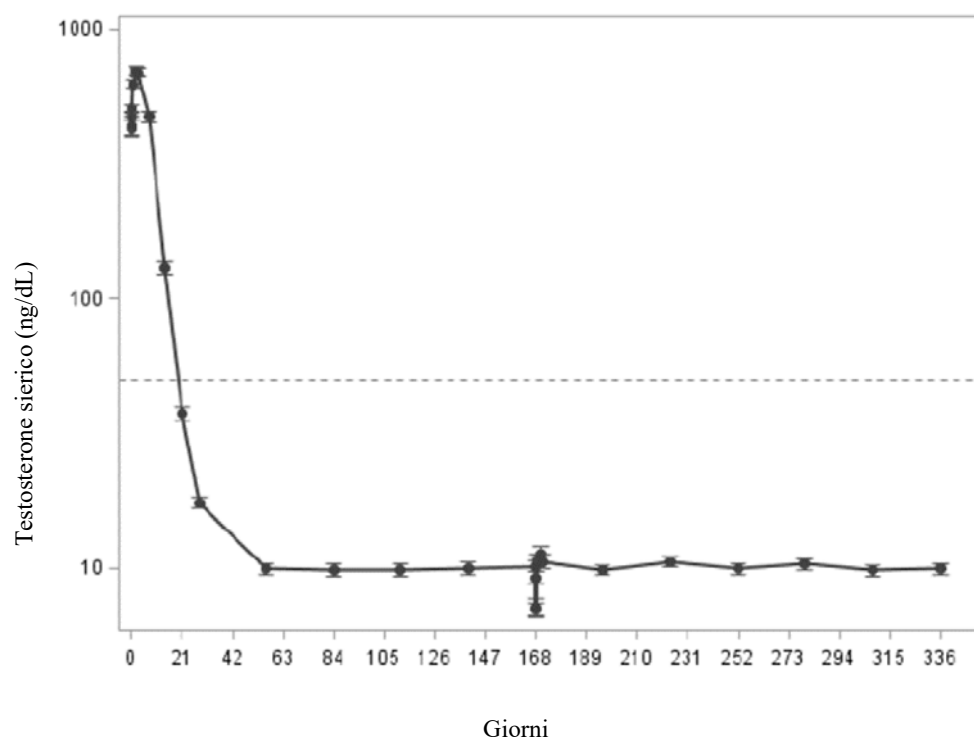
La durata consigliata della terapia di deprivazione androgenica nelle linee guida mediche per pazienti T3-T4 trattati con radioterapia è di 2-3 anni.

#### Esperienza clinica sull'efficacia con CAMCEVI

Lo studio multicentrico di fase 3 in aperto a braccio singolo della durata di 48 settimane di leuprorelina ha incluso 137 pazienti maschi con cancro della prostata localizzato ad alto rischio e localmente avanzato che necessitavano di terapia di deprivazione androgenica. L'efficacia del medicinale (due dosi somministrate a 24 settimane di distanza) è stata valutata in base alla percentuale di soggetti con concentrazioni di testosterone sierico sopresse ai livelli della soglia di castrazione, in base all'effetto sui livelli LH sierici come misura per il controllo del livello di testosterone e in base all'effetto sui livelli PSA sierici.

La percentuale di pazienti con livelli di testosterone sierico al di sotto della soglia di castrazione ( $\leq 50$  ng/dL) al giorno 28 è stata rispettivamente del 98,5% (135 pazienti su 137; intent-to-treat) e del 99,2% (123 soggetti su 124; per protocollo) (Figura 1).

**Figura 1. Concentrazione media del testosterone sierico misurata nel tempo con CAMCEVI (n = 124; popolazione per protocollo)**



La linea tratteggiata indica il livello di castrazione (50 ng/dL) di testosterone sierico.

I livelli LH sierici medi si sono significativamente ridotti dopo la prima iniezione e questo effetto è rimasto fino alla fine dello studio (diminuzione vs baseline del 98% [giorno 336]). Le dimensioni del tumore non sono state direttamente misurate nel corso dello studio, tuttavia si può presumere una risposta positiva indiretta del tumore con leuprorelina dimostrabile come riduzione mediana significativa dei livelli di PSA nel tempo in seguito all'iniezione con il medicinale (mediana di 70 ng/mL al basale diminuita a un minimo mediano di 2,6 ng/mL [popolazione per protocollo] al giorno 168).

## Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con il medicinale di riferimento contenente leuporelina in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il cancro della prostata (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

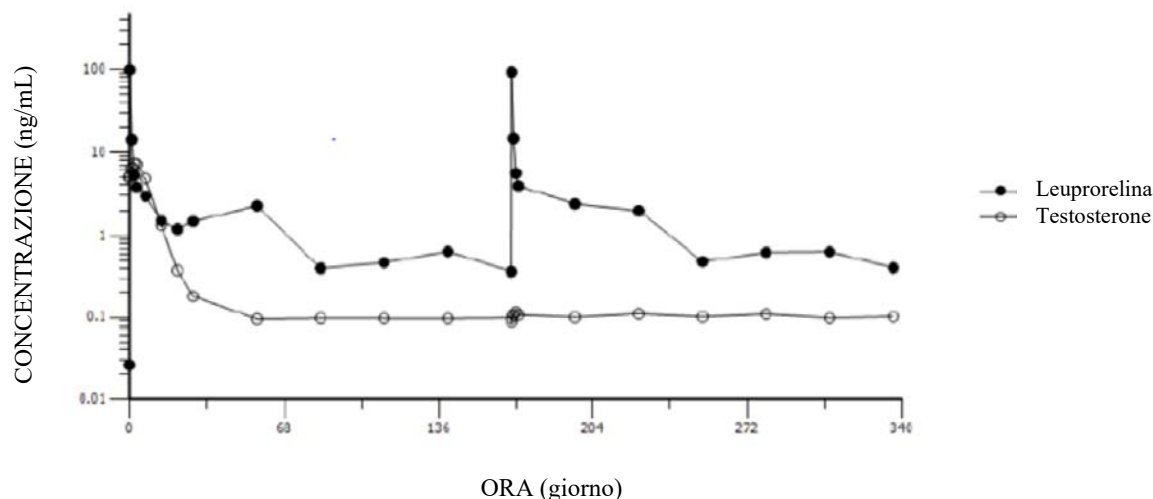
### Assorbimento

In seguito alla prima e alla seconda dose di leuporelina, è stato osservato un rapido aumento iniziale della concentrazione di leuporelina sierica, seguito da un rapido abbassamento nei primi 3 giorni dopo la somministrazione: dopo una fase iniziale di "slancio" caratterizzata da concentrazioni medie di leuporelina sierica di 99,7 e 93,7 ng/mL rispettivamente dopo circa 3,7 e 3,8 ore dalla somministrazione, i livelli medi di leuporelina sierica si sono mantenuti relativamente costanti in ciascun intervallo posologico di 24 settimane, con un rilascio continuo di leuporelina entro il terzo giorno dalla somministrazione con concentrazioni sieriche stazionarie (fase di "plateau") nell'intervallo posologico di 24 settimane (circa 6 mesi) (concentrazione media: da 0,37 a 2,97 ng/mL). Non c'è alcuna indicazione di accumulo significativo con somministrazioni ripetute di leuporelina a intervalli di 24 settimane.

L'aumento acuto iniziale delle concentrazioni di leuporelina dopo la somministrazione di CAMCEVI è seguito da un rapido abbassamento a livelli allo stato stazionario.

I profili farmacocinetici/farmacodinamici (livello di testosterone sierico) di leuporelina vs il livello di testosterone sierico osservati dopo l'iniezione iniziale di CAMCEVI (prima dose) e a 24 settimane (seconda dose) è mostrato nella Figura 2 (studio FP01C-13-001; parte II).

**Figura 2. Risposta farmacocinetica/farmacodinamica a CAMCEVI**



### Distribuzione

Il volume medio di distribuzione allo stato stazionario di leuporelina a seguito di somministrazione per bolo endovenoso in volontari maschi sani è stato di 27 litri. Il legame *in-vitro* alle proteine plasmatiche umane variava dal 43% al 49%.

## Metabolismo

Non è stato condotto alcuno studio sul metabolismo con leuporelina.

## Eliminazione

In volontari maschi sani, un bolo di 1 mg di leuporelina somministrato per via endovenosa ha rivelato una clearance sistemica media di 8,34 L/h, con un'emivita di eliminazione terminale di circa 3 ore in base a un modello bicompartimentale.

Non è stato condotto alcuno studio sull'escrezione con leuporelina.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Gli studi preclinici con leuporelina su entrambi i sessi hanno rivelato effetti sul sistema riproduttivo, che erano previsti dalle proprietà farmacologiche note. Questi effetti hanno dimostrato di essere reversibili dopo l'interruzione del trattamento e un periodo di rigenerazione adeguato. Leuporelina non ha mostrato effetti teratogeni. È stata osservata embriotossicità/letalità nei conigli, in linea con gli effetti farmacologici della leuporelina sul sistema riproduttivo.

In linea con gli effetti agonistici GnRH di leuporelina, sono state osservate iperplasia e adenoma nell'ipofisi anteriore del ratto.

Studi sulla cancerogenicità sono stati condotti nel ratto e nel topo per un periodo di 24 mesi. Nei ratti, è stato osservato un aumento correlato alla dose dell'apoplezia dell'ipofisi a seguito di somministrazione sottocutanea di dosi da 0,6 a 4 mg/kg/die. Tali effetti non sono stati riscontrati nel topo.

Leuporelina è risultata priva di attività mutagenica in una serie di test *in-vitro* e *in-vivo*.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Poli(D,L-lattide)  
N-metilpirrolidone

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C).  
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Una confezione contiene:

1 siringa preriempita (copolimero olefinico ciclico, chiusa da cappuccio grigio elastomerico in bromobutile, stantuffo e impugnatura), 1 ago di sicurezza sterile (calibro 18, 5/8 pollici).

## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

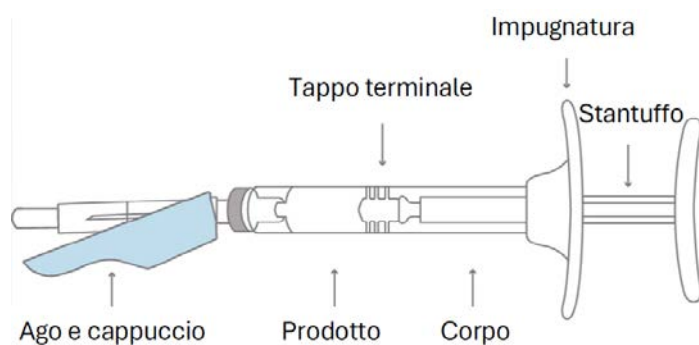
**Prima della somministrazione di CAMCEVI, seguire le istruzioni riportate per garantire una corretta preparazione del medicinale.**

**Importante:** prima di utilizzare CAMCEVI, lasciare che il medicinale raggiunga la temperatura ambiente (da 15 °C a 25 °C). Si raccomanda l'uso di guanti durante la somministrazione.

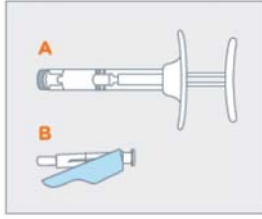
CAMCEVI contiene:

- un blister contenente una siringa sterile preriempita;
- un ago di sicurezza sterile

Siringa preriempita assemblata:



### Passaggio 1 – Preparazione del medicinale

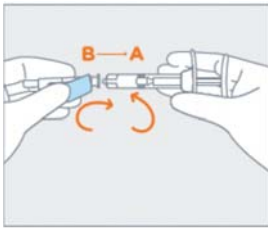


#### Attendere che il medicinale raggiunga la temperatura ambiente e ispezionarne il contenuto

- Estrarre CAMCEVI dal frigorifero.
- Prima di utilizzare CAMCEVI, lasciare che il medicinale raggiunga la temperatura ambiente (da 15 °C a 25 °C). Questa operazione richiederà circa 15-20 minuti.
- Utilizzando una superficie piatta, pulita e asciutta, aprire la scatola ed estrarre il blister contenitore e il sacchetto. Rimuovere la siringa preriempita di CAMCEVI (A) dal blister contenitore. Rimuovere l'ago di sicurezza (B) dal sacchetto. Esaminare tutti i contenuti della confezione. Non utilizzare se un qualsiasi componente è danneggiato.
- Verificare la data di scadenza riportata sulla siringa. Non utilizzare se la data di scadenza è stata superata.
- Ispezionare visivamente il medicinale prima dell'uso. La siringa preriempita deve contenere una sospensione viscosa e opalescente di colore da biancastro a giallo chiaro. Non utilizzare se sono presenti corpi estranei all'interno del corpo della siringa.

### Passaggio 2 – Assemblaggio della siringa

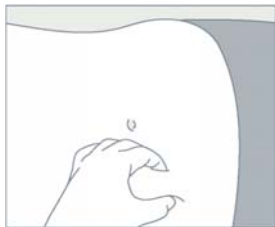
#### Inserire l'ago



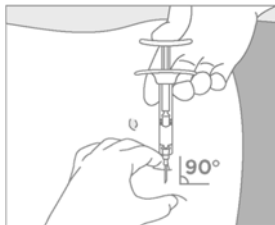
- Rimuovere il cappuccio grigio dalla siringa (A).
- Inserire l'ago (B) all'estremità della siringa (A) spingendo e ruotando in senso orario con un giro di circa tre quarti fino a quando l'ago non risulta ben fissato. Non stringere eccessivamente l'ago. Gettare la siringa preriempita di CAMCEVI se si verifica una rottura in seguito a una rotazione eccessiva.

### Passaggio 3 – Procedura di somministrazione

### Preparare il sito di iniezione



### Somministrare il medicinale



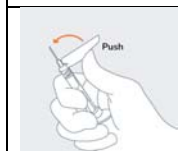
- Scegliere un sito di iniezione nella zona addominale superiore o centrale che presenti sufficiente tessuto sottocutaneo morbido o flaccido e non utilizzato di recente. È necessario cambiare il sito di iniezione periodicamente.
- Pulire il sito di iniezione con un tampone imbevuto di alcol. **NON** effettuare l'iniezione in aree con tessuto sottocutaneo muscoloso o fibroso oppure in punti che possono essere sfregati o compressi (ad es. con una cintura o indumenti).
- Rimuovere il tappo dall'ago (B). Afferrare la pelle e formare una plica cutanea con le dita in corrispondenza del sito di iniezione. Inserire l'ago con un'angolazione di 90°, quindi rilasciare la plica cutanea.
- Iniettare l'intero contenuto della siringa con un movimento lento ma continuo, quindi estrarre l'ago rispettando la stessa angolazione di 90° utilizzata per l'inserimento.

Le iniezioni endoarteriose o endovenose devono essere rigorosamente evitate.

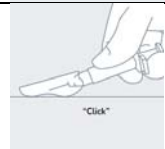
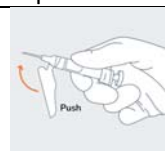
### Passaggio 4 – Smaltimento dell'ago e della siringa preriempita

#### Protezione dell'ago

Attivazione  
con il pollice



Attivazione  
su una  
superficie



- Subito dopo aver rimosso l'ago dal sito di iniezione attivare il cappuccio di sicurezza usando un dito/il pollice o una superficie piana spingendo il cappuccio fin quando non avrà coperto completamente la punta dell'ago e si sarà bloccato in posizione.
- Un "clic" udibile e tattile indica una posizione bloccata. Controllare che il cappuccio di sicurezza sia completamente agganciato. Dopo l'uso gettare la siringa usata con l'ago protetto in un contenitore idoneo per lo smaltimento di oggetti taglienti.

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**

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

**8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/22/1647/001

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO  
DELL'AUTORIZZAZIONE**

Date della prima autorizzazione:

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali <http://www.ema.europa.eu>.



## **ALLEGATO II**

- A.     PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI  
          LOTTI**
- B.     CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E  
          UTILIZZO**
- C.     ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI  
          DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN  
          COMMERCIO**
- D.     CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA  
          L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## **A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Accord Healthcare Polska Sp. z.o.o.  
Ul. Lutomierska 50  
95-200, Pabianice  
Polonia

Accord Healthcare Single Member S.A.  
64<sup>th</sup> Km National Road Athens,  
Lamia, Schimatari, 32009,  
Grecia

Il foglietto illustrativo stampato del prodotto medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio del lotto in questione.

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

### **SCATOLA**

#### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

CAMCEVI 42 mg sospensione iniettabile a rilascio prolungato  
leuporelina

#### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Una siringa preriempita contiene leuporelina mesilato equivalente a 42 mg di leuporelina.

#### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Eccipienti: Poli(D,L-lattide) e N-metilpirrolidone. Per ulteriori informazioni consultare il foglio illustrativo.

#### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Sospensione iniettabile a rilascio prolungato

Questa confezione contiene una siringa preriempita e un ago di sicurezza sterile.

#### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Solo monouso.

Utilizzare ogni 6 mesi

Uso sottocutaneo.

#### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

#### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

#### **8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

#### **9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare in frigorifero.  
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/22/1647/001

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Camcevi

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**BLISTER CON SIRINGA**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

CAMCEVI 42 mg sospensione iniettabile a rilascio prolungato  
leuprorelina  
s.c.

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

accord

**3. DATA DI SCADENZA**

EXP

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**5. ALTRO**

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**ETICHETTA DELLA SIRINGA**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

CAMCEVI 42 mg sospensione iniettabile a rilascio prolungato  
leuprorelina  
s.c.

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso sottocutaneo

**3. DATA DI SCADENZA**

EXP

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

**6. ALTRO**



## **B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore**

### **CAMCEVI 42 mg sospensione iniettabile a rilascio prolungato** leuprorelina

**Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

#### **Contenuto di questo foglio**

1. Cos'è CAMCEVI e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare CAMCEVI
3. Come usare CAMCEVI
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare CAMCEVI
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### **1. Cos'è CAMCEVI e a cosa serve**

Il principio attivo di CAMCEVI è leuprorelina, un agonista del GnRH (una versione sintetica di un ormone naturale chiamato ormone di rilascio delle gonadotropine), che agisce allo stesso modo dell'ormone naturale, abbassando il livello dell'ormone sessuale testosterone nell'organismo.

Il cancro della prostata è sensibile agli ormoni come il testosterone e la riduzione dei livelli di tale ormone aiuta a controllare la crescita del tumore.

CAMCEVI è utilizzato per il trattamento di uomini adulti con:

- cancro della prostata metastatico ormono-dipendente e
- cancro della prostata non metastatico ormono-dipendente ad alto rischio in associazione con radioterapia.

#### **2. Cosa deve sapere prima di usare CAMCEVI**

##### **NON usi CAMCEVI:**

- se è una **donna o una persona di età inferiore ai 18 anni**;
- se è **allergico a leuprorelina o a medicinali simili che influiscono sugli ormoni sessuali** (agonisti del GnRH); il medico la aiuterà a identificarli se necessario;
- se è **allergico a uno qualsiasi degli altri componenti** di questo medicinale (elencati al paragrafo 6);
- in seguito a **rimozione chirurgica dei testicoli**. Questo medicinale non può aiutare a ridurre ulteriormente i livelli di testosterone se non ha più i testicoli;
- come trattamento unico se manifesta sintomi correlati alla pressione sul midollo spinale o se ha un tumore alla colonna vertebrale. In questo caso, CAMCEVI può essere utilizzato solo in associazione ad altri medicinali per il tumore della prostata.

#### **Avvertenze e precauzioni**

**Si rivolga al medico immediatamente** se manifesta:

- mal di testa improvviso;
- vomito;

- perdita della vista o visione doppia;
- perdita della capacità di muovere i muscoli all'interno o in prossimità degli occhi;
- stato mentale alterato;
- sintomi precoci di insufficienza cardiaca tra cui:
  - o affaticamento;
  - o gonfiore alle caviglie;
  - o aumento della necessità di urinare di notte;
  - o sintomi più gravi come respiro affannoso, dolore toracico e svenimento.

Questi possono essere segni di una condizione chiamata apoplezia dell'ipofisi, che comporta il sanguinamento all'interno della ghiandola pituitaria oppure una compromissione dell'apporto di sangue a tale ghiandola, situata alla base del cervello. L'apoplezia dell'ipofisi può insorgere a causa di un tumore dell'ipofisi e può emergere raramente dopo l'inizio del trattamento. La maggior parte dei casi si manifesta entro 2 settimane dalla prima dose; alcuni casi si manifestano entro la prima ora.

In associazione al trattamento con leuprorelina sono state riportate eruzioni cutanee gravi, inclusa la sindrome di Stevens-Johnson/necrolisi epidermica tossica (SJS/TEN). Interrompa il trattamento con leuprorelina e si rivolga al medico immediatamente se manifesta uno qualsiasi dei sintomi correlati a queste reazioni cutanee gravi descritte nel paragrafo 4.

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di usare CAMCEVI se

- manifesta segni e sintomi cardiovascolari tra cui battiti cardiaci veloci e irregolari, che possono causare svenimento o convulsioni (crisi convulsive);
- è affetto da patologie cardiache o dei vasi sanguigni, compresi disturbi del ritmo cardiaco (aritmia), o prende medicinali per queste patologie. Il rischio di sviluppare questi disturbi del ritmo cardiaco può aumentare se prende CAMCEVI. Il medico può monitorare il cuore mediante un elettrocardiogramma (ECG);
- ha un tumore alla prostata che si è diffuso al cervello o al midollo spinale. Il medico la monitorerà più attentamente durante le prime settimane di trattamento;
- è affetto da diabete mellito (alto livello di glicemia). CAMCEVI può peggiorare il diabete esistente, pertanto nei pazienti diabetici è necessario testare più frequentemente i livelli di glucosio nel sangue;
- è affetto da steatosi epatica (una patologia in cui un eccesso di grassi si accumula nel fegato).

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere durante il trattamento con CAMCEVI se

- ha un infarto. I sintomi includono dolore toracico, respiro affannoso, capogiri e sudorazione;
- ha un ictus. I sintomi includono viso cadente da un lato, incapacità di sollevare le braccia e disartria;
- subisce una frattura ossea. Il trattamento con CAMCEVI può aumentare il rischio di fratture dovute a osteoporosi (diminuzione della densità ossea);
- ha convulsioni (crisi convulsive);
- nota un aumento della glicemia. Il medico monitorerà il livello di glicemia durante il trattamento;
- ha difficoltà a urinare. Può esserci un'ostruzione delle vie urinarie. Il medico la monitorerà attentamente durante le prime settimane di trattamento;
- sviluppa sintomi di compressione del midollo spinale tra cui dolore, intorpidimento o debolezza alle braccia, mani, gambe o ai piedi. Il medico la monitorerà attentamente durante le prime settimane di trattamento.

### **Disturbi che può manifestare durante le prime settimane di trattamento**

Durante le prime settimane di trattamento, si verifica generalmente un breve aumento dell'ormone sessuale maschile, il testosterone, nel sangue. Questo può causare un aggravamento temporaneo dei sintomi correlati alla malattia e anche la comparsa di nuovi sintomi che può non aver manifestato prima, tra cui, in particolare:

- dolore osseo;
- problemi di minzione, dolore, intorpidimento o debolezza alle braccia, mani, gambe o ai piedi, o perdita del controllo della vescica o dell'intestino dovuta alla compressione del midollo spinale;

- sangue nelle urine.

Questi sintomi generalmente si attenuano con il protrarsi del trattamento. In caso contrario, si rivolga al medico.

Può dover assumere un altro medicinale prima di iniziare il trattamento con CAMCEVI per ridurre l'aumento iniziale di testosterone nel sangue. Può dover continuare ad assumere questo altro medicinale per qualche settimana dall'inizio del trattamento con CAMCEVI.

#### **Se CAMCEVI non fa effetto**

Alcuni pazienti hanno tumori che non sono sensibili a livelli più bassi di testosterone. Si rivolga al medico se ritiene che l'effetto di CAMCEVI sia troppo debole.

#### **Altri medicinali e CAMCEVI**

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

CAMCEVI può interferire con alcuni medicinali utilizzati per trattare disturbi del ritmo cardiaco (ad es. chinidina, procainamide, amiodarone, sotalolo, dofetilide e ibutilide) o può aumentare il rischio di sviluppare disturbi del ritmo cardiaco se usato con altri medicinali, come metadone (impiegato per alleviare il dolore e come sostituto dell'eroina per il trattamento dei tossicodipendenti), moxifloxacin (un antibiotico) e farmaci antipsicotici utilizzati per gravi malattie mentali.

#### **Gravidanza e allattamento**

Questo medicinale non è destinato all'uso nelle donne.

#### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

I soggetti trattati con CAMCEVI possono manifestare stanchezza, capogiri e disturbi visivi. Se manifesta uno qualsiasi di questi effetti indesiderati, non guidi, né usi strumenti o macchinari.

### **3. Come usare CAMCEVI**

CAMCEVI è somministrato dal medico o dall'infermiere mediante un'iniezione singola sotto la pelle (sottocutanea) ogni 6 mesi.

Questo medicinale deve essere somministrato unicamente dal medico o da un infermiere, che si assicurerà di iniettarlo correttamente sotto la pelle e non in una vena.

Dopo l'iniezione il medicinale si solidifica e rilascia lentamente leuporelina all'interno dell'organismo per un periodo di 6 mesi.

#### **In associazione a radioterapia**

Questo medicinale può essere usato prima o assieme alla radioterapia per il cancro della prostata localizzato ad alto rischio e localmente avanzato. "Localizzato ad alto rischio" significa che è probabile che il cancro si propaghi oltre la ghiandola prostatica fino a raggiungere i tessuti vicini e a diventare localmente avanzato. "Localmente avanzato" significa che il cancro si è diffuso oltre la zona pelvica fino a raggiungere i tessuti vicini, come i linfonodi.

#### **Monitoraggio del trattamento**

Il medico monitorerà la risposta al trattamento mediante gli esami del sangue, compreso l'antigene prostatico specifico (PSA).

#### **Se usa più CAMCEVI di quanto deve**

L'iniezione viene effettuata dal medico o da personale adeguatamente addestrato, pertanto è improbabile che si verifichi un sovradosaggio. Se le viene somministrata inavvertitamente una dose eccessiva di medicinale, il medico la monitorerà e le somministrerà ulteriori trattamenti, se necessario.

### **Se dimentica di usare CAMCEVI**

Si rivolga al medico se crede di essersi dimenticato di farsi somministrare la dose semestrale di CAMCEVI.

### **Se interrompe il trattamento con CAMCEVI**

In genere il trattamento del cancro della prostata con CAMCEVI richiede una terapia a lungo termine, pertanto non interrompa il trattamento troppo presto, anche se i sintomi migliorano o se scompaiono completamente. Se interrompe il trattamento troppo presto, i sintomi possono ricomparire. Non interrompa il trattamento in anticipo senza aver prima consultato il medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

## **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

**Si rivolga al medico immediatamente** se manifesta:

- mal di testa improvviso;
- vomito;
- perdita della vista o visione doppia;
- perdita della capacità di muovere i muscoli all'interno o in prossimità degli occhi;
- stato mentale alterato;
- sintomi precoci di insufficienza cardiaca tra cui:
  - o affaticamento;
  - o gonfiore alle caviglie;
  - o aumento della necessità di urinare di notte;
  - o sintomi più gravi come respiro affannoso, dolore toracico e svenimento.

Questi possono essere segni di una condizione chiamata apoplezia dell'ipofisi, che comporta il sanguinamento all'interno della ghiandola pituitaria, oppure una compromissione dell'apporto di sangue a tale ghiandola, situata alla base del cervello. L'apoplezia dell'ipofisi può insorgere a causa di un tumore dell'ipofisi e può emergere raramente dopo l'inizio del trattamento. La maggior parte dei casi si manifesta entro 2 settimane dalla prima dose; alcuni casi si manifestano entro la prima ora.

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

- se manifesta macchie rossastre piatte di forma circolare o di aspetto simile a un bersaglio sul tronco, spesso con vesciche centrali, desquamazione della pelle, ulcere della bocca, della gola, del naso, dei genitali e degli occhi. Queste gravi eruzioni cutanee possono essere precedute da febbre o da sintomi simil-influenzali (sindrome di Stevens-Johnson/necrolisi epidermica tossica).
- rossore cutaneo ed eruzione cutanea pruriginosa. (Eruzione cutanea tossica).
- una reazione cutanea che causa puntini o macchie rosse sulla pelle, che possono avere l'aspetto di un bersaglio con una parte centrale di colore rosso scuro circondata da anelli rossi più chiari (Eritema multiforme).

### **Effetti indesiderati iniziali**

Durante la prima settimana di trattamento, si verifica generalmente un breve aumento dell'ormone sessuale, il testosterone, nel sangue. Questo può causare un aggravamento temporaneo dei sintomi correlati alla malattia e anche la comparsa di nuovi sintomi che può non aver manifestato prima, tra cui, in particolare:

- dolore osseo;
- problemi di minzione, dolore, intorpidimento o debolezza alle braccia, mani, gambe o ai piedi, o perdita del controllo della vescica o dell'intestino dovuta alla compressione del midollo spinale;
- sangue nelle urine.

Il medico può prescrivere un altro medicinale all'inizio del trattamento per ridurre alcuni di questi

effetti indesiderati iniziali (Vedere anche paragrafo 2 Disturbi che potrebbe manifestare durante le prime settimane di trattamento).

### **Effetti indesiderati nel sito di iniezione**

Dopo l'iniezione può manifestare i seguenti effetti indesiderati in prossimità del sito di iniezione:

- bruciore lieve e intorpidimento immediatamente dopo l'iniezione (molto comune: può interessare più di 1 persona su 10)
- dolore, lividi e pizzicore dopo l'iniezione (comune: può interessare fino a 1 persona su 10)
- prurito e indurimento della pelle in prossimità del sito di iniezione (non comune: può interessare fino a 1 persona su 100)
- lesione o indolenzimento della pelle nel sito di iniezione (raro: può interessare fino a 1 persona su 1.000);  
tessuto morto nel sito di iniezione (molto raro, può interessare fino a 1 persona su 10.000).

Questi effetti indesiderati sono lievi e non hanno una lunga durata. Si verificano soltanto nel momento dell'iniezione. Se manifesta qualsiasi di questi effetti indesiderati, si rivolga al medico.

### **Effetti indesiderati molto comuni** (possono interessare più di 1 persona su 10)

- vampate di calore
- lividi e/o arrossamento della pelle
- stanchezza

### **Effetti indesiderati comuni** (possono interessare fino a 1 persona su 10)

- sintomi comuni di raffreddore (rinofaringiti)
- sensazione di malessere (nausea), malessere, diarrea, infiammazione dello stomaco (gastroenterite/colite)
- prurito
- sudorazioni notturne
- dolore articolare, dolore alle braccia e alle gambe, indolenzimento e dolore muscolare
- necessità di urinare più del normale, compreso durante la notte, difficoltà nella minzione, dolore durante la minzione, minzione insufficiente o necessità di urinare meno frequentemente
- dolorabilità e/o gonfiore mammari, restringimento dei testicoli, dolore ai testicoli, infertilità, disfunzione erettile, riduzione delle dimensioni del pene
- episodi di violenti tremori con febbre alta (brividi febbrili), debolezza, sensazione di malessere generale
- alterazioni dei risultati delle analisi di laboratorio del sangue (prolungamento del tempo di sanguinamento, alterazioni dei parametri ematici, diminuzione dei globuli rossi/conta dei globuli rossi bassa).

### **Effetti indesiderati non comuni** (possono interessare fino a 1 persona su 100)

- infezione del tratto urinario (UTI), infezione cutanea locale
- aggravamento del diabete mellito
- sogni anomali, depressione, diminuzione della libido (desiderio sessuale)
- capogiri, mal di testa, perdita parziale o totale della sensazione in una parte del corpo, insonnia, alterazione anomala del gusto e/o dell'olfatto
- stordimento mentale e perdita dell'equilibrio (vertigini)
- alterazioni dell'elettrocardiogramma (ECG) (prolungamento dell'intervallo QT)
- infarto. I sintomi includono dolore toracico, respiro affannoso, capogiri e sudorazione
- pressione arteriosa alta o bassa
- naso che cola, respiro affannoso
- stipsi, bocca secca, disturbi digestivi con sintomi quali sensazione di stomaco pieno, dolori allo stomaco, eruttazione, nausea, vomito, sensazione di bruciore allo stomaco (dispepsia), vomito
- sentirsi appiccicoso e sudato
- dolore dorsale, crampi muscolari
- spasmi alla vescica, sangue nelle urine, vescica iperattiva (necessità di urinare prima che

- la vescica sia piena), incapacità di urinare
- ingrossamento del seno, impotenza, disturbi ai testicoli (ad es. scroto gonfio, rosso o caldo, dolore o fastidio nell'area pelvica)
- sonnolenza (letargia), dolore, febbre
- alterazione degli esami del sangue, aumento di peso

**Effetti indesiderati rari** (possono interessare fino a 1 persona su 1 000)

- movimenti incontrollati e involontari del corpo
- svenimento, collasso
- flatulenza ed eruttazioni
- perdita dei capelli, pustole sulla pelle
- dolore al seno

**Non nota** (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

- infiammazione dei polmoni (malattia polmonare interstiziale)
- ipertensione endocranica idiopatica (aumento della pressione intracranica attorno al cervello, caratterizzata da mal di testa, visione doppia e altri disturbi della vista e fischio o ronzio in una o in entrambe le orecchie).

**Le seguenti reazioni allergiche gravi sono state segnalate con medicinali appartenenti allo stesso gruppo di medicinali come CAMCEVI**

- difficoltà nella respirazione o capogiri (raramente).

**I seguenti effetti indesiderati sono stati riportati con altri medicinali contenenti leuprorelina**

- gonfiore alle mani e ai piedi (edema)
- sintomi di embolia polmonare (un coagulo di sangue nei vasi che affluiscono ai polmoni), compreso dolore toracico, dispnea, difficoltà nella respirazione e tosse con sangue
- battito cardiaco significativamente rapido, forte o irregolare
- debolezza muscolare
- brividi
- eruzione cutanea
- alterazioni della memoria
- disturbi della vista
- atrofia muscolare/perdita di tessuto muscolare dopo un uso prolungato
- condizione medica in cui le ossa diventano friabili e fragili, chiamata osteoporosi, e di conseguenza rischio maggiore di fratture ossee.

**Il seguente effetto indesiderato è stato riportato con i medicinali appartenenti allo stesso gruppo di medicinali come CAMCEVI**

- convulsioni.

#### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

#### **5. Come conservare CAMCEVI**

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola dopo Scad./EXP. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C).

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.  
Prima di utilizzare CAMCEVI, lasci che il medicinale raggiunga la temperatura ambiente (da 15 °C a 25 °C). Questa operazione richiederà circa 15-20 minuti.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizzi più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

### **Cosa contiene CAMCEVI**

- Il principio attivo è leuprorelina. Una siringa preriempita con sospensione iniettabile a rilascio prolungato contiene leuprorelina mesilato equivalente a 42 mg di leuprorelina.
- Gli altri componenti sono Poli(D,L-laltide) e N-metilpirrolidone.

### **Descrizione dell'aspetto di CAMCEVI e contenuto della confezione**

CAMCEVI è una sospensione iniettabile a rilascio prolungato. La siringa preriempita contiene una sospensione viscosa e opalescente di colore da biancastro a giallo chiaro.

CAMCEVI è disponibile in una confezione contenente: 1 siringa preriempita e 1 ago di sicurezza sterile .

### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

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

### **Produttore**

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

Accord Healthcare Single Member S.A.  
64<sup>th</sup> Km National Road Athens,  
Lamia, Schimatari, 32009,  
Grecia

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LU / 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

### **Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.



---

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

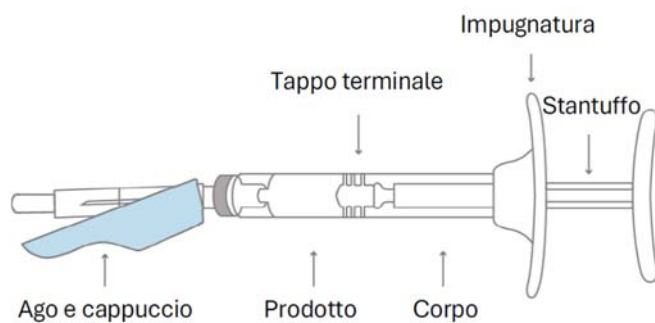
**Prima della somministrazione di CAMCEVI, seguire le istruzioni riportate per garantire una corretta preparazione del medicinale.**

**Importante:** prima di utilizzare CAMCEVI, lasciare che il medicinale raggiunga la temperatura ambiente (da 15 °C a 25 °C). Si raccomanda l'uso di guanti durante la somministrazione.

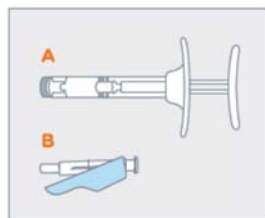
CAMCEVI contiene:

- un blister contenente:
  - Una siringa sterile preriempita e un ago di sicurezza sterile.

Siringa preriempita assemblata:



## Passaggio 1 – Preparazione del medicinale

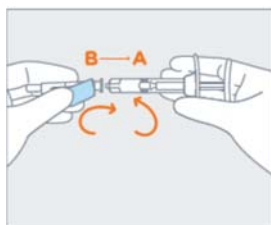


### Attendere che il medicinale raggiunga la temperatura ambiente e ispezionarne il contenuto

- Estrarre CAMCEVI da frigorifero.
- Prima di utilizzare CAMCEVI, lasciare che il medicinale raggiunga la temperatura ambiente (da 15 °C a 25 °C). Questa operazione richiederà circa 15-20 minuti.
- Utilizzando una superficie piatta, pulita e asciutta, aprire la scatola ed estrarre il blister contenitore e il sacchetto. Rimuovere la siringa preriempita di CAMCEVI (A) dal blister contenitore. Rimuovere l'ago di sicurezza (B) dal sacchetto. Esaminare tutti i contenuti della confezione. Non utilizzare se un qualsiasi componente è danneggiato.
- Verificare la data di scadenza riportata sulla siringa. Non utilizzare se la data di scadenza è stata superata.
- Ispezionare visivamente il medicinale prima dell'uso. La siringa preriempita deve contenere una sospensione viscosa e opalescente di colore d'abiancastro a giallo chiaro. Non utilizzare se sono presenti corpi estranei all'interno del corpo della siringa.

## Passaggio 2 – Assemblaggio della siringa:

### Inserire l'ago



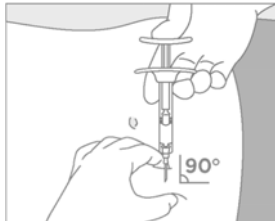
- Rimuovere il cappuccio grigio dalla siringa (A).
- Inserire l'ago (B) all'estremità della siringa (A) spingendo e ruotando in senso orario con un giro di circa tre quarti fino a quando l'ago non risulta ben fissato. Non stringere eccessivamente l'ago. Gettare la siringa preriempita di CAMCEVI se si verifica una rottura in seguito a una rotazione eccessiva.

### Passaggio 3 - Somministrazione:

#### Preparare il sito di iniezione



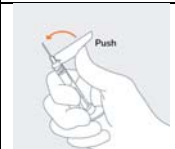
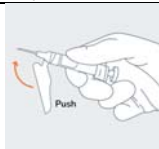

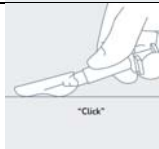
#### Somministrare il farmaco



- Scegliere un sito di iniezione nella zona addominale superiore o centrale che presenti sufficiente tessuto sottocutaneo morbido o flaccido e non utilizzato di recente. È necessario cambiare il sito di iniezione periodicamente.
- Pulire il sito di iniezione con un tampone imbevuto di alcol. NON effettuare l'iniezione in aree con tessuto sottocutaneo muscoloso o fibroso oppure in punti che possono essere sfregati o compressi (ad es. con una cintura o indumenti).
- Rimuovere il tappo dall'ago (B). Afferrare la pelle e formare una plica cutanea con le dita in corrispondenza del sito di iniezione. Inserire l'ago con un'angolazione di 90°, quindi rilasciare la plica cutanea.
- Iniettare l'intero contenuto della siringa con un movimento lento ma continuo, quindi estrarre l'ago rispettando la stessa angolazione di 90° utilizzata per l'inserimento.

Le iniezioni endoarteriose o endovenose devono essere rigorosamente evitate.

#### Passaggio 4 – Smaltimento dell'ago e della siringa preriempita

Protezione dell'ago		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Subito dopo aver rimosso l'ago dal sito di iniezione, attivare il cappuccio di sicurezza usando un dito/il pollice o una superficie piana spingendo il cappuccio fin quando non avrà coperto completamente la punta dell'ago e si sarà bloccato in posizione.</li> <li>• Un "clic" udibile e tattile indica una posizione bloccata. Controllare che il cappuccio di sicurezza sia completamente agganciato. Dopo l'uso gettare la siringa usata con l'ago protetto in un contenitore idoneo per lo smaltimento di oggetti taglienti.</li> </ul>
Attivazione con il pollice	Attivazione su una superficie	
		
		

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