ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

CAMCEVI 42 mg suspensie injectabilă cu eliberare prelungită

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare seringă preumplută cu suspensie injectabilă cu eliberare prelungită conține mesilat de leuprorelină, echivalent cu leuprorelină 42 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Suspensie injectabilă cu eliberare prelungită.

Seringă preumplută cu suspensie de culoare alburie până la galben pal, vâscoasă și opalescentă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

CAMCEVI este indicat pentru tratamentul cancerului de prostată hormono-dependent în stadiu avansat și pentru tratamentul cancerului de prostată hormono-dependent localizat cu risc crescut și local avansat, în asociere cu radioterapia.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Pacienți adulți cu cancer de prostată

CAMCEVI trebuie administrat sub îndrumarea unui profesionist din domeniul sănătății care are la dispoziție experiența necesară pentru monitorizarea răspunsului la tratament.

CAMCEVI 42 mg este administrat sub forma unei singure injecții subcutanate, la interval de șase luni. Suspensia injectată formează un depozit solid de medicament și asigură eliberarea continuă de leuprorelină pe parcursul a șase luni.

De regulă, terapia cu leuprorelină a cancerului de prostată în stadiu avansat presupune tratament pe termen lung și nu trebuie întreruptă la apariția remisiei sau a ameliorării.

Leuprorelina poate fi utilizată ca tratament neoadjuvant sau adjuvant în asociere cu radioterapia pentru cancerul de prostată localizat cu risc crescut și local avansat.

Răspunsul la leuprorelină trebuie monitorizat prin intermediul parametrilor clinici și prin măsurarea valorilor serice ale antigenului specific prostatei (PSA). Studiile clinice au arătat că valorile testosteronului au crescut în primele 3 zile de tratament la majoritatea pacienților neorhiectomizați și apoi au scăzut sub valorile obținute prin castrare medicală în decurs de 3-4 săptămâni. Odată atinse, valorile corespunzătoare castrării au fost menținute atât timp cât terapia cu leuprorelină a continuat (<1% cazuri de depășire a valorilor testosteronului). În cazul în care răspunsul pacientului pare a nu fi optim, trebuie confirmat faptul că valorile serice ale testosteronului au ajuns sau se mențin la valori corespunzătoare castrării.

La pacienții cu cancer de prostată în stadiu metastazat rezistent la castrare, care nu au fost castrați chirurgical, aflați în tratament cu un agonist al hormonului de eliberare a gonadotropinei (GnRH), cum este leuprorelina, și eligibili pentru tratamentul cu inhibitori androgenici de biosinteză sau inhibitori ai receptorului de androgen, tratamentul cu un agonist al GnRH poate fi continuat.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență hepatică/renală
Nu au fost efectuate studii clinice la pacienții cu insuficiență hepatică sau renală.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea administrării leuprorelinei la copii cu vârsta de la 0 până la 18 ani nu au fost stabilite (vezi pct. 4.3). Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

CAMCEVI trebuie administrat subcutanat doar de către profesioniști din domeniul sănătății care sunt familiarizați cu aceste proceduri. Pentru instrucțiunile de administrare a medicamentului, vezi pct. 6.6.

Injectarea intraarterială și, respectiv, intravenoasă, trebuie evitată cu strictețe.

La fel ca în cazul altor medicamente administrate prin injecție subcutanată, locul de injectare trebuie schimbat periodic.

4.3 Contraindicații

CAMCEVI este contraindicat la femei, copii și adolescenți.

Hipersensibilitate la substanța activă, la alți agoniști ai GnRH sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Pacienți la care s-a efectuat anterior orhiectomie (la fel ca în cazul altor agoniști ai GnRH, leuprorelina nu duce la o scădere suplimentară a testosteronului seric în cazul castrării chirurgicale).

Ca unic tratament la pacienții cu cancer de prostată cu compresie a măduvei spinale sau semne de metastaze spinale (vezi și pct. 4.4).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Terapia de privare de androgeni poate prelungi intervalul QT.

La pacienții cu factori de risc pentru prelungirea intervalului QT sau cu prelungire a intervalului QT în antecedente și la pacienții cărora li se administrează concomitent medicamente care ar putea prelungi intervalul QT (vezi pct. 4.5), medicii trebuie să evalueze raportul beneficiu-risc, inclusiv posibilitatea de apariție a Torsadei vârfurilor, înainte de începerea tratamentului cu leuprorelină. Trebuie luată în considerare monitorizarea periodică a electrocardiogramelor și a ionogramelor.

Boli cardiovasculare

Un risc mai mare de a dezvolta infarct miocardic, moarte cardiacă subită și accident vascular cerebral a fost raportat în asociere cu utilizarea agoniștilor GnRH la bărbați. Riscul pare scăzut pe baza raporturilor de șanse comunicate și trebuie evaluat cu atenție împreună cu factorii de

risc cardiovascular atunci când se stabilește un tratament pentru pacienții cu cancer de prostată. Pacienții cărora li se administrează agoniști ai GnRH trebuie monitorizați pentru depistarea simptomelor și semnelor care sugerează dezvoltarea bolii cardiovasculare și tratamentul acestora trebuie abordat terapeutic conform practicii clinice curente.

Creștere tranzitorie a valorilor testosteronului

La fel ca alți agoniști ai GnRH, leuprorelina determină o creștere tranzitorie a concentrațiilor serice de testosteron, dihidrotestosteron și fosfatază acidă în timpul primei săptămâni de tratament. Pacienții pot prezenta agravarea simptomatologiei sau apariția unor noi simptome, inclusiv dureri osoase, neuropatie, hematurie, obstrucție vezicală sau ureterală (vezi pct. 4.8). De obicei, aceste simptome se ameliorează la continuarea tratamentului.

Trebuie luată în considerare administrarea suplimentară a unui antiandrogen adecvat, începând cu 3 zile înaintea inițierii tratamentului cu leuprorelină și continuând în timpul primelor două sau trei săptămâni de tratament. S-a raportat că aceasta previne sechelele unei creșteri inițiale a concentrației serice de testosteron.

După castrarea chirurgicală, administrarea de leuprorelină nu determină scăderi suplimentare ale concentrațiilor serice de testosteron la pacienții de sex masculin.

Densitatea osoasă

Scăderea densității osoase a fost raportată în literatura medicală la bărbații cărora li s-a efectuat orhiectomie sau care au fost tratați cu agoniști ai GnRH (vezi pct. 4.8).

Terapia antiandrogenică crește semnificativ riscul apariției fracturilor cauzate de osteoporoză. Există doar date limitate cu privire la această situație. Fracturile cauzate de osteoporoză au fost observate la 5% dintre pacienții care au urmat timp de 22 luni tratament farmacologic de privare de androgeni și la 4% dintre pacienții care au urmat tratamentul timp de 5 până la 10 ani. Riscul fracturilor cauzate de osteoporoză este, în general, mai mare decât riscul fracturilor patologice.

În afară de deficitul de testosteron de lungă durată, vârsta înaintată, fumatul și consumul de băuturi alcoolice, obezitatea și sedentarismul pot influența, de asemenea, dezvoltarea osteoporozei.

Apoplexie hipofizară

În timpul supravegherii de după punerea pe piață au fost raportate cazuri rare de apoplexie hipofizară (sindrom clinic secundar infarctului hipofizar) după administrarea de agoniști ai GnRH, majoritatea cazurilor apărând în interval de 2 săptămâni de la administrarea primei doze și câteva în primele ore de la administrare. În aceste cazuri apoplexia hipofizară s-a manifestat prin cefalee cu debut brusc, vărsături, modificări de vedere, oftalmoplegie, alterare a stării mintale și uneori colaps cardiovascular. Este necesară intervenție medicală de urgență.

Modificări metabolice

Au fost raportate hiperglicemie și un risc crescut de a dezvolta diabet zaharat la bărbații care au urmat tratament cu agoniști de GnRH. Hiperglicemia poate fi cauzată de apariția diabetului zaharat sau de un control glicemic insuficient la pacienții cu diabet zaharat. Trebuie monitorizate periodic glicemia și/sau hemoglobina glicozilată (HbA1c) la pacienții tratați cu un agonist al GnRH și tratamentul pacienților trebuie abordat terapeutic conform practicilor curente pentru tratamentul hiperglicemiei sau diabetului zaharat. Modificările metabolice asociate cu agonistul GnRH pot include, de asemenea, boala ficatului gras.

Convulsii

După punerea pe piață au fost observate raportări de convulsii la pacienți aflați sub tratament cu leuprorelină, cu sau fără antecedente de factori predispozanți (vezi pct. 4.8). Convulsiile vor fi tratate în conformitate cu practica clinică curentă.

Hipertensiune intracraniană idiopatică:
Hipertensiunea intracraniană idiopatică (pseudotumor cerebri) a fost raportată la pacienții cărora li se administrează leuprorelină. Pacienții trebuie avertizați cu privire la semnele și simptomele hipertensiunii intracraniene idiopatice, inclusiv dureri de cap severe sau recurente, tulburări de vedere și tinitus. Dacă apare hipertensiune intracraniană idiopatică, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu leuprorelină.

Reacții adverse cutanate severe

În asociere cu tratamentul cu leuprorelină, au fost raportate reacții adverse cutanate severe (RACS), care includ sindromul Stevens-Johnson (SJS) și necroliza epidermică toxică (NET), care pot pune viața în pericol sau pot fi letale. La momentul prescrierii, pacienții trebuie informați cu privire la semne și simptome și trebuie monitorizați îndeaproape pentru depistarea eventualelor reacții cutanate severe. Dacă apar semne și simptome care sugerează aceste reacții, tratamentul cu leuprorelină trebuie întrerupt imediat și trebuie luat în considerare un tratament alternativ (după caz).

Alte evenimente

Cazuri de obstrucție ureterală și compresie medulară, care pot contribui la paralizii, cu sau fără complicații letale, au fost raportate în cazul administrării de agoniști de GnRH. În cazul în care apare compresie medulară sau insuficiență renală, trebuie instituit tratamentul standard al acestor complicații.

Pacienții cu metastaze vertebrale și/sau cerebrale, precum și pacienții cu obstrucție a tractului urinar trebuie monitorizați cu atenție în timpul primelor câteva săptămâni de terapie.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii de interacțiune farmacocinetică cu alte medicamente. Nu au fost raportate interacțiuni ale leuprorelinei cu alte medicamente.

Deoarece terapia de privare de androgeni poate prelungi intervalul QT, utilizarea concomitentă a leuprorelinei cu medicamente cunoscute a prelungi intervalul QT sau cu medicamente capabile să inducă Torsada vârfurilor, cum ar fi medicamentele antiaritmice clasa IA (de exemplu chinidină, disopiramidă) sau clasa III (de exemplu amiodaronă, sotalol, dofetilidă, ibutilidă), metadonă, moxifloxacină, antipsihotice etc. trebuie evaluată cu atenție (vezi pct. 4.4).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

CAMCEVI este contraindicat la femei.

Pe baza constatărilor la animale și a mecanismului de acțiune, leuprorelina poate afecta fertilitatea la bărbații cu potențial reproductiv (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Medicamentele care conțin leuprorelină au o influență minoră asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Administrarea acestui medicament poate provoca oboseală, amețeli și tulburări de vedere (vezi pct. 4.8). Pacienților trebuie să li se recomande să nu conducă vehicule și să nu folosească utilaje dacă apar aceste reacții adverse.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse apărute în cazul tratamentului cu leuprorelină sunt cauzate, în principal, de acțiunea farmacologică specifică a leuprorelinei, și anume de creșterile și scăderile anumitor concentrații hormonale. Cele mai frecvente reacții adverse raportate sunt: bufeuri, greață, stare generală de rău, oboseală și iritație locală tranzitorie la locul injectării. La aproximativ 58% dintre pacienți apar bufeuri de intensitate ușoară sau moderată.

Lista reacțiilor adverse în format tabelar

Următoarele reacții adverse au fost raportate în timpul studiilor clinice cu medicamente injectabile care conțin leuprorelină la pacienții cu carcinom de prostată în stadiu avansat. Evenimentele adverse sunt clasificate, în funcție de frecvență, ca foarte frecvente (≥1/10), frecvente (≥1/100 și <1/10), mai puțin frecvente (≥1/1000 și <1/100), rare (≥1/10000 și <1/1000), foarte rare (≥1/10000) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată pe baza datelor disponibile).

Tabelul 1: Reacții adverse reportate pentru medicamentele injectabile care conțin leuprorelină

Infecții și infestări	
frecvente	rinofaringită
mai puțin frecvente	infecție a tractului urinar, infecție locală a pielii
Tulburări hematologice și ale sistemului limfatic	
frecvente	modificări hematologice, anemie
Tulburări metabolice și de nutriție	
mai puțin frecvente	agravare a diabetului zaharat
Tulburări psihice	
mai puțin frecvente	vise anormale, depresie, scădere a libidoului
Tulburări ale sistemului nervos	
mai puțin frecvente	amețeli, cefalee, hipoestezie, insomnie, modificări ale gustului, modificări ale mirosului, vertij
rare	mișcări involuntare anormale
cu frecvență necunoscută	hipertensiune intracraniană idiopatică (pseudotumor cerebri) (vezi pct. 4.4)
Tulburări cardiace	
cu frecvență necunoscută	prelungire a intervalului QT (vezi pct. 4.4 și 4.5), infarct miocardic (vezi pct. 4.4)
Tulburări vasculare	
foarte frecvente	bufeuri
mai puțin frecvente	hipertensiune arterială, hipotensiune arterială
rare	sincopă, colaps
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
mai puțin frecvente	rinoree, dispnee
cu frecvență necunoscută	boală pulmonară interstițială
Tulburări gastrointestinale	
frecvente	greață, diaree, gastroenterite/colite
mai puțin frecvente	constipație, xerostomie, dispepsie, vărsături
rare	flatulență, eructații
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	

foarte frecvente	echimoze, eritem
frecvente	prurit, transpirații nocturne,
mai puțin frecvente	transpirații reci, hipersudorație
rare	alopecie, erupții cutanate
Cu frecvență necunoscută	sindrom Stevens-Johnson/necroliză epidermică toxică (SSJ/NET) (vezi pct. 4.4) erupție toxică pe piele eritem polimorf
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
frecvente	artralgii, dureri la nivelul membrelor, mialgii, frisoane severe, slăbiciune
mai puțin frecvente	dureri de spate, crampe musculare
Tulburări renale și urinare	
frecvente	urinări rare, dificultăți la urinare, disurie, nicturie, oligurie
mai puțin frecvente	spasm vezical, hematurie, creștere a frecvenței urinare, retenție urinară
Tulburări ale sistemului reproducător și ale sânilor	
frecvente	sensibilitate mamară, atrofie testiculară, dureri testiculare, infertilitate, hipertrofie mamară, disfuncții erectile, reducere a dimensiunii penisului
mai puțin frecvente	ginecomastie, impotență, afecțiuni testiculare
rare	mastodinie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
foarte frecvente	oboseală, senzație de arsură la locul injectării, parestezie la locul injectării
frecvente	stare generală de rău, durere la locul injectării, echimoză la locul injectării, senzație de usturime la locul injectării
mai puțin frecvente	prurit la locul injectării, indurație la locul injectării, letargie, durere, febră
rare	ulcerație la locul injectării
foarte rare	necroză la locul injectării
Investigații diagnostice	
frecvente	creștere a valorilor sanguine ale creatinfosfokinazei, prelungire a timpului de coagulare
mai puțin frecvente	creștere a valorilor serice ale alaninaminotransferazei, creștere a valorilor sanguine ale trigliceridelor, prelungire a timpului de protrombină, creștere în greutate

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Alte reacții adverse care au fost raportate ca a fi apărut, în general, în cazul tratamentului cu leuprorelină includ edeme periferice, embolie pulmonară, palpitații, mialgie, alterare a sensibilității cutanate, slăbiciune musculară, frisoane, erupții cutanate, amnezie și tulburări de vedere. A fost observată atrofie musculară la utilizarea pe termen lung a medicamentelor din această clasă. Infarctizarea în cazul adenomului hipofizar preexistent a fost raportată rar după administrarea de agoniști ai GnRH cu acțiune de lungă și scurtă durată. Au fost raportate cazuri rare de trombocitopenie și leucopenie. Au fost raportate modificări ale toleranței la glucoză.

După administrarea analogilor de agoniști de GnRH au fost raportate convulsii (vezi pct. 4.4).

Reacțiile adverse locale raportate după injectarea de medicamente care conțin leuprorelină sunt similare reacțiilor adverse locale care apar la tratamentul cu medicamente similare administrate

subcutanat. În general, aceste reacții adverse locale care apar după injectarea subcutanată sunt ușoare ca intensitate și sunt descrise ca fiind de scurtă durată.

După administrarea analogilor de agoniști ai GnRH au fost rar raportate reacții anafilactice/anafilactoide.

Modificări ale densității osoase
Scăderea densității osoase a fost raportată în literatura medicală la bărbații la care s-a efectuat orhiectomie sau la bărbații care au fost tratați cu un analog al GnRH. Se poate anticipa că tratamentul pe termen lung cu leuprorelină poate determina accentuarea semnelor de osteoporoză. Cu privire la creșterea riscului apariției fracturilor cauzate de osteoporoză (vezi pct. 4.4).

Exacerbarea semnelor și simptomelor bolii

Tratamentul cu leuprorelină poate determina agravarea semnelor și simptomelor bolii în timpul primelor câteva săptămâni de tratament. Dacă agravarea se referă la afecțiuni cum sunt metastaze vertebrale și/sau obstrucție urinară sau hematurie, pot să apară probleme neurologice cum ar fi: slăbiciune și/sau parestezie la nivelul membrelor inferioare sau agravare a simptomatologiei urinare.

Experiența clinică privind tolerabilitatea cutanată locală la administrarea de CAMCEVI

Tolerabilitatea cutanată locală a CAMCEVI a fost evaluată în studiul principal FP01C-13-001 în funcție de patru aspecte: prurit, eritem, arsură și senzație de usturime. Dintre cei 137 de subiecți la care s-au administrat injecții subcutanate cu CAMCEVI, majoritatea subiecților nu a prezentat iritație sau a prezentat o iritație ușoară a pielii după injecție. În general, evenimentele localizate raportate au fost ușoare până la moderate și s-au rezolvat.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Leuprorelina nu are potențial de a dezvolta toxicomanie, iar administrarea deliberată a unui supradozaj este puțin probabilă. Nu s-au raportat cazuri de abuz sau de supradozaj apărute în practica medicală curentă cu leuprorelină, dar în cazul în care apare expunere excesivă la medicament, se recomandă monitorizarea pacientului și administrarea tratamentului simptomatic de susținere.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: terapia endocrină, analogi ai hormonului de eliberare a gonadotropinei; codul ATC: L02AE02

Mecanism de acțiune

Mesilatul de leuprorelină este o nonapeptidă de sinteză, agonist al hormonului natural GnRH, care atunci când este administrat continuu, inhibă secreția hipofizară de gonadotropină și determină supresia steroidogenezei testiculare la bărbați. Acest efect este reversibil odată cu

întreruperea tratamentului medicamentos. Cu toate acestea, agonistul are o potență crescută, comparativ cu hormonul endogen, iar timpul de revenire la normal a valorilor testosteronului poate varia de la pacient la pacient.

Efecte farmacodinamice

Administrarea de leuprorelină determină inițial o creștere a valorilor circulante de hormon luteinizant (LH) și hormon foliculostimulant (FSH), ducând la o creștere tranzitorie a valorilor steroizilor gonadali, testosteronului și dihidrotestosteronului la bărbați. Continuarea administrării de leuprorelină determină scăderea valorilor de LH și FSH. La bărbați, testosteronul este scăzut sub pragul valorilor obținute prin castrare (≤ 50 ng/dl).

După prima doză de leuprorelină, media concentrațiilor serice de testosteron a crescut tranzitoriu, iar apoi a scăzut sub pragul valorilor obținute prin castrare (≤ 50 ng/dl) pe parcursul a 3-4 săptămâni și s-a menținut sub pragul valorilor obținute prin castrare în condițiile administrării medicamentului la interval de 6 luni (Figura 1 de mai jos).
Studiile pe termen lung cu leuprorelină au arătat că, în condițiile continuării tratamentului, valorile testosteronului se mențin sub nivelul de castrare timp de până la șapte ani și, probabil, pe durată nedeterminată.

Dimensiunea tumorii nu a fost măsurată direct în timpul programului studiului clinic, dar a existat un beneficiu indirect privind răspunsul tumorii, prin reducerea cu 97% a valorilor medii ale PSA în cazul administrării de leuprorelină.

Într-un studiu clinic randomizat de fază III care a inclus 970 de pacienți cu cancer de prostată în stadiu local avansat (în principal T2c-T4, cu câțiva pacienți în stadiu T1c până la T2b cu afectare ganglionară regională), dintre care 483 au fost alocați pentru supresie androgenică pe termen scurt (6 luni) în asociere cu radioterapia și 487 pentru tratament pe termen lung (3 ani), printr-o analiză de non-inferioritate s-a comparat tratamentul hormonal concomitent și adjuvant cu agoniști GnRH (triptorelină sau goserelină) pe termen scurt cu cel pe termen lung. Mortalitatea globală pe o perioadă de 5 ani a fost de 19,0% în grupul cu tratament pe termen scurt și, respectiv, de 15,2% în grupul cu tratament pe termen lung. Rata de risc (RR) observată, de 1,42 cu o limită superioară unidirecțională de 1,79 cu IÎ 95,71% sau bidirecțională de 1,09 cu IÎ 95,71%; 1,85 (p = 0,65 pentru non-inferioritate), a demonstrat că asocierea radioterapiei cu 6 luni de terapie de privare de androgeni duce la o rată de supraviețuire inferioară, comparativ cu radioterapia asociată cu 3 ani de terapie de privare de androgeni. Rata de supraviețuire globală la 5 ani pentru tratamentul pe termen lung și pentru tratamentul pe termen scurt arată o rată de supraviețuire de 84,8% și, respectiv, de 81,0%. Calitatea vieții măsurată global utilizând QLQ-C30 nu a fost semnificativ diferită între cele două grupuri (P= 0,37). Rezultatele sunt dominate de populația de pacienți cu tumori în stadiu local avansat.

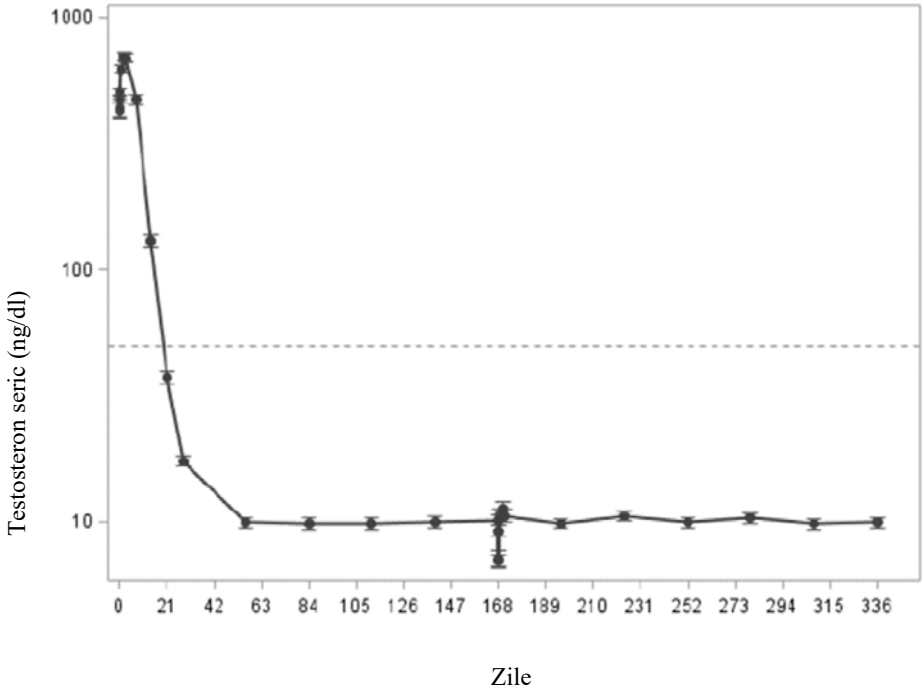
Dovada pentru indicația de cancer de prostată localizat cu risc crescut este bazată pe studiile publicate despre radioterapia asociată cu analogi ai GnRH, inclusiv leuprorelină. Au fost analizate datele clinice din cinci studii publicate (EORTC 22863, RTOG 85-31, RTOG 92-02, RTOG 8610 și D'Amico et al., JAMA, 2004) și toate au demonstrat un beneficiu pentru asocierea analogilor GnRH cu radioterapia. În studiile publicate, nu a fost posibilă diferențierea clară a respectivelor populații de studiu pentru indicațiile cancer de prostată în stadiu local avansat și cancer de prostată localizat cu risc crescut.

Datele clinice au arătat că radioterapia urmată de 3 ani de terapie de privare de androgeni este de preferat radioterapiei urmate de 6 luni de terapie de privare de androgeni.
Durata recomandată a terapiei de privare de androgeni în ghidurile medicale pentru pacienții în stadiu T3-T4 cărora li se administrează radioterapie este de 2-3 ani.

Experiența clinică privind eficacitatea cu CAMCEVI

Studiul de fază 3 multicentric, cu un singur braț, în regim-deschis, cu durata de 48 de săptămâni efectuat cu leuprorelină a inclus 137 de pacienți de sex masculin cu cancer de prostată localizat cu risc crescut și local avansat, care au necesitat terapie de privare de androgeni. Eficacitatea medicamentului (două doze administrate la interval de 24 săptămâni una față de alta) a fost evaluată prin procentul de subiecți cu concentrații serice de testosteron suprimate la nivelurile pragului de castrare, efectul asupra valorilor serice de LH ca măsură pentru controlul valorilor testosteronului și efectul asupra valorilor serice ale PSA.
Procentul de pacienți cu valori serice ale testosteronului sub pragul de castrare (≤ 50 ng/dl) până în ziua 28 a fost de 98,5% (135 din 137 pacienți; cu intenție de tratament) și respectiv 99,2% (123 din 124 subiecți; per protocol) (Figura 1).

Figura 1: **Concentrația medie de testosteron seric în funcție timp în cazul administrării CAMCEVI (n=124; populație per protocol)**



Linia punctată indică nivelul de castrare (50 ng/dl) pentru testosteronul seric.

Valorile medii serice ale LH au fost reduse semnificativ după prima injecție, iar acest efect a rămas până la sfârșitul studiului (scădere față de valoarea inițială cu 98% [ziua 336]). Dimensiunea tumorii nu a fost măsurată direct în acest studiu, dar se poate presupune un răspuns tumoral benefic indirect pentru leuprorelină, demonstrat printr-o reducere semnificativă a valorilor medii ale PSA în timp, după administrarea injectabilă a medicamentului (media de 70 ng/ml la momentul inițial a scăzut la o medie minimă de 2,6 ng/ml [populație per protocol] în ziua 168.

<u>Copii și adolescenți</u>

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu medicamentul de referință care conține leuprorelină la toate subgrupele de copii și adolescenți în carcinomul de prostată (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

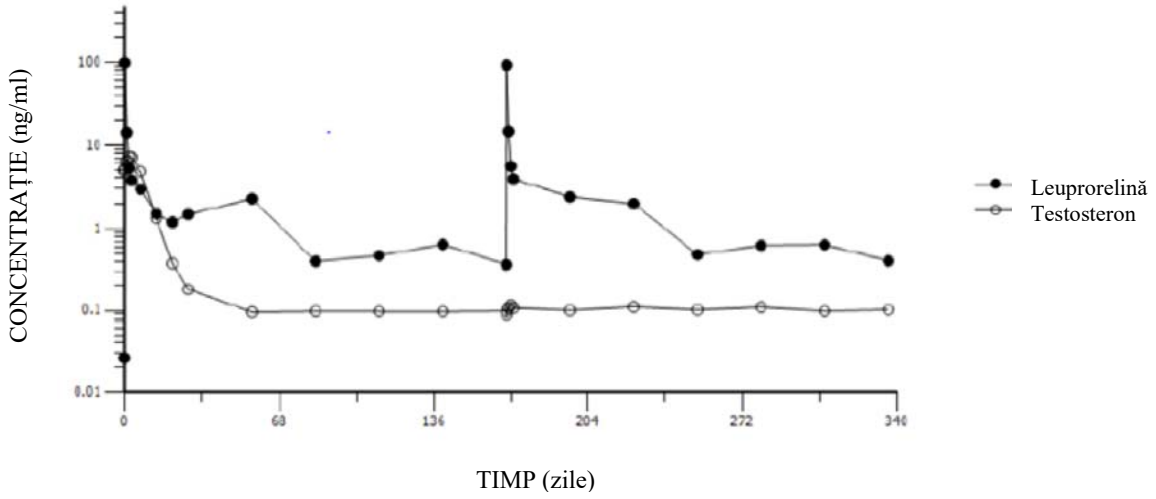
Absorbție

După prima și a doua doză de leuprorelină s-a observat o creștere inițială rapidă a concentrației serice de leuprorelină, urmată de o scădere rapidă în primele 3 zile de după administrare: după o fază inițială de „explozie” caracterizată prin concentrații serice medii de leuprorelină de 99,7 și 93,7 ng/ml, după aproximativ 3,7 și, respectiv, 3,8 ore de la administrare, valorile medii ale leuprorelinei serice s-au menținut relativ constante pentru fiecare interval de administrare la 24 de săptămâni, leuprorelina fiind eliberată continuu până în a treia zi după administrare, cu concentrații serice constante (faza de „platou”) pe tot parcursul intervalului de administrare la 24 de săptămâni (aproximativ 6-luni) (concentrație serică medie: 0,37 până la 2,97 ng/ml). Nu există dovada acumulării semnificative în cazul administrării repetate de leuprorelină la intervale de 24 de săptămâni.

Creșterea inițială acută a concentrațiilor serice de leuprorelină după administrarea CAMCEVI este urmată de o scădere rapidă la valorile de la starea de echilibru.

Profilurile farmacocinetic/farmacodinamic (în funcție de valoarea serică a testosteronului) ale leuprorelinei față de valoarea serică a testosteronului observată după injecția inițială cu CAMCEVI (prima doză) și la interval de 24 de săptămâni (a doua doză) sunt prezentate în Figura 2 (studiul FP01C-13-001; Partea II).

Figura 2: **Răspuns farmacocinetic/farmacodinamic la administrarea CAMCEVI**



Distribuție

Volumul mediu de distribuție al leuprorelinei la starea de echilibru după administrarea în bolus intravenos la voluntari sănătoși de sex masculin a fost de 27 de litri. *In vitro* legarea de proteinele plasmatice umane a atins valori de la 43% până la 49%.

Metabolizare

Nu s-au efectuat studii de metabolizare cu leuprorelină.

Eliminare

La voluntarii sănătoși de sex masculin, administrarea intravenoasă în bolus a 1 mg de leuprorelină a arătat un clearance sistemic mediu de 8,34 l/oră, cu un timp înjumătățire plasmatică prin eliminare de aproximativ 3 ore, pe baza unui model bicompartimental.

Nu s-au efectuat studii de excreție cu leuprorelină.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile preclinice cu leuprorelină au arătat efecte asupra sistemului reproducător la ambele sexe, care erau de așteptat în condițiile proprietăților farmacologice cunoscute. S-a demonstrat că aceste efecte sunt reversibile după întreruperea tratamentului și după o perioadă corespunzătoare de regenerare. Leuprorelina nu s-a dovedit a avea efecte teratogene. La iepuri s-a observat embriotoxicitate/letalitate, corespunzător cu efectele farmacologice ale leuprorelinei asupra sistemului reproducător.

În conformitate cu efectele agoniste asupra GnRH ale leuprorelinei, hiperplazia și adenomul au fost observate în partea anterioară a hipofizei la șobolani.

Au fost efectuate studii de carcinogeneză la șobolani și șoareci pe o perioadă de 24 de luni. La șobolani, a fost observată o creștere dependentă de doză a apoplexiei hipofizare după administrarea subcutanată a unor doze de la 0,6 până la 4 mg/kg și zi. Aceste efecte nu au fost observate la șoareci.

Leuprorelina nu a avut efecte mutagene într-un set de teste *in vitro* și *in vivo*.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Poli-(D,L-lactidă)
N-metil-pirolidonă

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C-8°C).
A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Un ambalaj conține:1 seringă preumplută (copolimer cicloolefinic, închisă cu un capac pentru vârf, de culoare gri, din elastomer brombutilic, piston și suport pentru deget), 1 ac steril cu dispozitiv de siguranță (calibru 18, 5/8 inch).

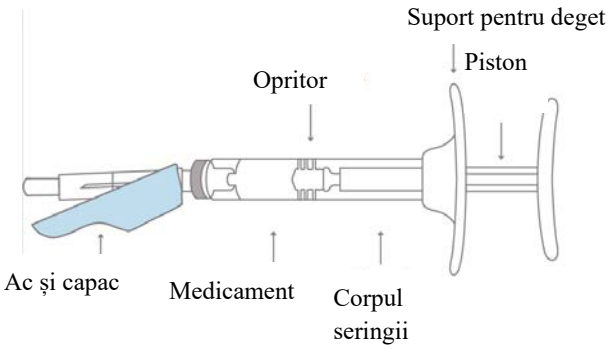
6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

A se respecta indicațiile din instrucțiuni pentru a asigura prepararea corespunzătoare a CAMCEVI înainte de administrare.

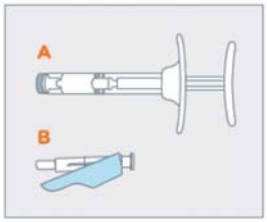
Important: Înainte de utilizare, lăsați medicamentul CAMCEVI să ajungă la temperatura camerei (15 °C-25 °C). Se recomandă folosirea mănușilor în timpul administrării.

CAMCEVI conține:
- Un blister care conține o seringă preumplută sterilă;
- Un ac steril cu dispozitiv de siguranță.

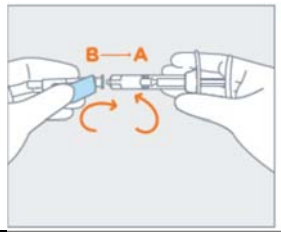
Seringa preumplută asamblată:



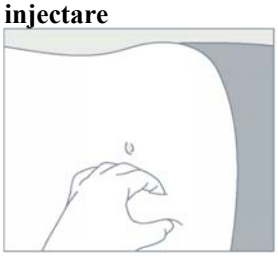
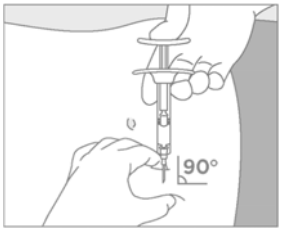
Pasul 1 - Pregătirea medicamentului:

	**Se lasă să ajungă la temperatura camerei și se inspectează conținutul** • Se scoate CAMCEVI din frigider. • Înainte de utilizare, se permite medicamentului CAMCEVI să ajungă la temperatura camerei (15 °C - 25 °C). Această etapă durează aproximativ 15-20 de minute. • Pe o suprafață plană, curată și uscată, se deschide cutia și se scoate recipientul de tip blister și pliculețul. Scoateți seringa preumplută cu CAMCEVI (A) din recipientul de tip blister. Scoateți acul cu dispozitiv de siguranță (B) din pliculeț. Se examinează tot conținutul ambalajului. A nu se utiliza dacă vreo componentă este deteriorată. • Se verifică data de expirare de pe seringă. A nu se utiliza dacă data de expirare este depășită. • Se inspectează vizual medicamentul înainte de utilizare. Seringa preumplută trebuie să conţină suspensie vâscoasă şi opalescentă, de culoare alburie până la galben pal. A nu se utiliza dacă în interiorul seringii sunt observate particule străine.

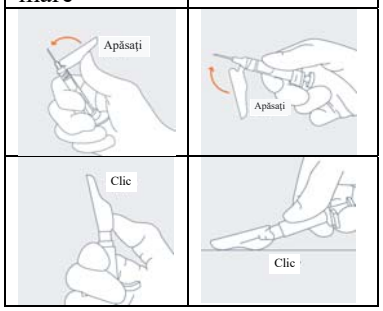
Pasul 2 - Asamblarea seringii:

Atașați acul 	• Se scoate capacul gri de pe seringă (A). • Se atașează acul (B) la capătul seringii (A) împingând și rotind în sensul acelor de ceas, cu o rotire de aproximativ 270 de grade până când este bine fixat. A nu se strânge prea tare. A se arunca seringa preumplută CAMCEVI dacă răsucirea excesivă cauzează spargerea seringii.

Pasul 3 - Procedura de administrare:

Pregătirea locului de injectare  **Administrarea tratamentului**  	• Se alege un loc de injectare în zona superioară sau medie a abdomenului, cu suficient țesut subcutanat moale sau lax, care nu a fost utilizat recent. Locul de injectare trebuie schimbat periodic. • Se curăță locul de injectare cu un tampon cu alcool. A **NU** se injecta în zone cu țesut subcutanat musculos sau fibros sau în locuri care pot fi frecate sau comprimate (de exemplu, cu o curea sau un cordon de la îmbrăcăminte). • Se trage capacul acului de pe ac (B). Se prinde și se strânge pielea din jurul locului de injectare cu o mână. Se introduce acul la un unghi de 90° și apoi se eliberează pielea strânsă. • Se injectează întregul conținut al seringii cu o apăsare lentă și constantă, iar apoi se retrage acul cu același unghi de 90° în care a fost introdus. Injectarea intraarterială sau intravenoasă trebuie evitată cu strictețe.

Pasul 4 - Eliminarea acului și seringii preumplute

Protecția acului Activare cu degetul mare / Activare cu suprafață  	• Imediat după retragerea acului, activați apărătoarea de siguranță a acului cu un deget sau utilizând o suprafață orizontală și împingeți până când aceasta acoperă complet vârful acului și se blochează. • Se simte și se aude un „clic” care confirmă poziția „blocat”. Verificați pentru a vă asigura că apărătoarea de siguranță este complet activată. După utilizare, se elimină seringa folosită cu acul protejat într-un recipient adecvat pentru obiecte ascuțite. Orice cantitate de medicament neutilizată sau material rezidual se va elimina conform cerințelor locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/22/1647/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 24 mai 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente http://www.ema.europa.eu.

ANEXA II

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicate pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- La cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- La modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III

ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

CAMCEVI 42 mg suspensie injectabilă cu eliberare prelungită
leuprorelină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

O seringă preumplută conține mesilat de leuprorelină, echivalent cu leuprorelină 42 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: Poli-(D,L-lactidă) și N-metil-pirolidonă. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Suspensie injectabilă cu eliberare prelungită

Acest ambalaj conține o seringă preumplută și un ac steril cu dispozitiv de siguranță.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Numai pentru o singură utilizare.

A se utiliza la interval de 6 luni

Administrare subcutanată.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și la îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/22/1647/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Camcevi

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

BLISTERUL SERINGII

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

CAMCEVI 42 mg suspensie injectabilă cu eliberare prelungită
leuprorelină
s.c.

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

accord

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA SERINGII

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

CAMCEVI 42 mg suspensie injectabilă cu eliberare prelungită
leuprorelină
s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

CAMCEVI 42 mg suspensie injectabilă cu eliberare prelungită
leuprorelină

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.
- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este CAMCEVI și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte de a vi se administra CAMCEVI
3. Cum vi se va administra CAMCEVI
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează CAMCEVI
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este CAMCEVI și pentru ce se utilizează

Substanța activă a medicamentului CAMCEVI este leuprorelina, care este un agonist al GnRH (o versiune de sinteză a unui hormon natural numit hormon de eliberare a gonadotropinei) și acționează în același mod ca hormonul natural pentru a scădea concentrația hormonului sexual testosteron în organism.

Cancerul de prostată este sensibil la hormoni precum testosteronul, iar reducerea concentrației de testosteron ajută la controlul dezvoltării cancerului.

CAMCEVI este utilizat pentru a trata **bărbații adulți** care au:
- cancer de prostată hormono-dependent metastazat și
- cancer de prostată hormono-dependent non-metastazat cu risc crescut , în asociere cu radioterapie.

2. Ce trebuie să știți înainte de a vi se administra CAMCEVI

NU utilizați CAMCEVI:
- dacă sunteți **femeie sau copil cu vârsta sub 18 ani**;
- dacă sunteți **alergic** la leuprorelină sau la medicamente similare care vă afectează hormonii sexuali (agoniști ai GnRH); medicul dumneavoastră vă va ajuta să le identificați dacă este necesar,
- dacă sunteți alergic la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6);
- după **îndepărtarea chirurgicală a testiculelor**. Acest medicament nu poate ajuta în continuare la scăderea valorilor testosteronului, dacă nu aveți testicule;
- ca tratament unic dacă aveți simptome legate de presiunea asupra măduvei spinării sau de o tumoră la nivelul coloanei vertebrale. În acest caz, CAMCEVI poate fi utilizat numai în asociere cu alte medicamente pentru cancerul de prostată.

Atenționări și precauții

Solicitați asistență medicală de urgență dacă dezvoltați:
- durere de cap bruscă;
- vărsături;
- pierdere a vederii sau vedere dublă;
- pierdere a capacității de a mișca mușchii de la nivelul ochilor sau din jurul ochilor;
- alterare a stării mintale;
- simptome precoce ale insuficienței cardiace, inclusiv
  - oboseală;
  - umflare a gleznelor;
  - nevoie crescută de a urina noaptea;
  - simptome mai severe, cum ar fi respirație rapidă, durere în piept și leșin.

Acestea pot fi semne ale unei afecțiuni numite **apoplexie hipofizară**, care implică sângerare sau afectare a alimentării cu sânge la nivelul glandei hipofize, aflate la baza creierului. Apoplexia hipofizară poate apărea din cauza unei tumori a glandei hipofize și poate apărea rar după începerea tratamentului. Majoritatea cazurilor apar în decurs de 2 săptămâni de la administrarea primei doze, iar unele în prima oră.

Au fost raportate erupții pe piele severe, care includ sindrom Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică (SSJ/NET) în asociere cu leuprorelina. Opriți utilizarea leuprorelinei și solicitați imediat asistență medicală dacă observați oricare dintre simptomele legate de aceste reacții grave pe piele descrise la punctul 4.

Discutați cu medicul dumneavoastră, cu farmacistul sau cu asistenta medicală înainte de a utiliza CAMCEVI dacă
- dezvoltați semne și simptome cardiovasculare, cum ar fi bătăi rapide haotice ale inimii. Aceste bătăi rapide ale inimii vă pot face să leșinați sau să aveți convulsii (crize);
- aveți afecțiuni ale inimii sau ale vaselor de sânge, inclusiv probleme ale ritmului bătăilor inimii (aritmie) sau luați medicamente pentru aceste afecțiuni. Riscul acestor probleme ale ritmului bătăilor inimii se poate agrava atunci când utilizați CAMCEVI. Medicul dumneavoastră vă poate monitoriza inima prin intermediul unei electrocardiograme (ECG);
- aveți cancer de prostată care s-a răspândit la coloana vertebrală sau la creier. Medicul dumneavoastră vă va monitoriza mai îndeaproape în primele câteva săptămâni de tratament;
- aveți **diabet zaharat** (valori crescute ale glicemiei). CAMCEVI poate agrava diabetul existent și, prin urmare, persoanele cu diabet au nevoie de testarea mai frecventă a valorilor glicemiei;
- aveți boala ficatului gras (o afecțiune cauzată de acumularea în ficat a unui exces de grăsime).

Discutați cu medicul dumneavoastră, cu farmacistul sau cu asistenta medicală în timpul tratamentului cu CAMCEVI dacă
- faceți un infarct miocardic. Simptomele includ dureri în piept, scurtarea respirației, amețeală și transpirație;
- faceți un accident vascular cerebral. Simptomele includ paralizia unei părți a feței, imposibilitatea de a ridica brațele și vorbirea neclară;
- dezvoltați o fractură osoasă. Tratamentul cu CAMCEVI poate crește riscul de fracturi cauzate de osteoporoză (scăderea densității osoase);
- aveți o criză (convulsii);
- observați că vă cresc valorile glicemiei. Medicul dumneavoastră vă va monitoriza valorile glicemiei în timpul tratamentului;
- aveți **dificultăți la urinare**. Ar putea exista un blocaj al tractului urinar. Medicul dumneavoastră vă va monitoriza îndeaproape în primele săptămâni de tratament;
- dezvoltați simptome de **compresie spinală**, cum ar fi durere, amorțeală sau slăbiciune la nivelul

brațelor, mâinilor, picioarelor sau labelor picioarelor. Medicul dumneavoastră vă va monitoriza îndeaproape în timpul primelor săptămâni de tratament.

Probleme pe care le puteți întâmpina în primele săptămâni de tratament
În primele săptămâni de tratament, există, în general, o creștere de scurtă durată a valorilor hormonului sexual masculin testosteron în sânge. Acest lucru poate duce la o agravare temporară a simptomelor legate de boală și, de asemenea, la noi simptome pe care este posibil să nu le fi avut înainte. Acestea includ în special:
- dureri de oase;
- probleme la urinare, durere, amorțeală sau slăbiciune la nivelul brațelor, mâinilor, picioarelor sau labelor picioarelor sau pierderea controlului vezicii urinare sau intestinului, ca urmare a compresiei spinale;
- sânge în urină.

Aceste simptome se diminuează, de obicei, pe parcursul tratamentului. În caz contrar, trebuie să vă adresați medicului dumneavoastră.

Este posibil să vi se administreze un alt medicament înainte de a începe tratamentul cu CAMCEVI, pentru a ajuta la reducerea creșterii inițiale a valorilor testosteronului în sânge. Este posibil să continuați să luați acel medicament timp de câteva săptămâni în timpul tratamentului cu CAMCEVI.

În cazul în care CAMCEVI nu ajută
Unii pacienți au tumori care nu sunt sensibile la niveluri mai scăzute de testosteron. Vă rugăm să discutați cu medicul dumneavoastră dacă credeți că efectul CAMCEVI este prea slab.

CAMCEVI împreună cu alte medicamente
Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

CAMCEVI poate interfera cu unele medicamente utilizate pentru tratarea problemelor ritmului bătăilor inimii (de exemplu chinidină, procainamidă, amiodaronă, sotalol, dofetilidă și ibutilidă) sau poate crește riscul de probleme ale ritmului bătăilor inimii atunci când este utilizat cu alte medicamente, cum ar fi metadona (folosită pentru ameliorarea durerii și utilizată ca înlocuitor de heroină în tratamentul dependenților de droguri), moxifloxacina (un antibiotic) și medicamentele antipsihotice utilizate pentru boli mintale grave.

Sarcina și alăptarea
Acest medicament nu este destinat femeilor.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor
La persoanele tratate cu CAMCEVI pot să apară oboseală, amețeli și tulburări de vedere. Dacă prezentați oricare dintre aceste reacții adverse, nu conduceți vehicule, nu folosiți unelte și utilaje.

3. Cum vi se va administra CAMCEVI

Vi se va administra CAMCEVI sub forma unei singure injecții sub piele (subcutanat), la interval de 6 luni, de către medicul dumneavoastră sau asistenta medicală.

Acest medicament trebuie administrat numai de către medicul dumneavoastră sau de o asistentă medicală, care se va asigura că este injectat corect sub piele și nu în venă.

După injectare, medicamentul devine solid și apoi eliberează încet leuprorelină în organism, pe o perioadă de 6 luni.

În asociere cu radioterapia
Acest medicament poate fi utilizat înainte sau în același timp cu radioterapia pentru cancerul de prostată localizat cu risc crescut și local avansat. Localizat cu risc crescut înseamnă că este posibilă

răspândirea cancerului dincolo de prostată, la țesuturile din apropiere, intrând în stadiul local avansat. Stadiul local avansat înseamnă răspândirea cancerului dincolo de pelvis, la țesuturile din apropiere, cum ar fi ganglionii limfatici.

Monitorizarea tratamentului
Medicul dumneavoastră vă va monitoriza răspunsul la tratament prin teste de sânge, inclusiv pentru măsurarea antigenului specific prostatic (PSA).

Dacă vi se administrează mai mult CAMCEVI decât trebuie
Deoarece injecția vă este administrată de către medicul dumneavoastră sau de către personalul instruit corespunzător, este puțin probabil un supradozaj. Dacă vi se administrează, din neatenție, prea mult medicament, medicul dumneavoastră vă va monitoriza și vă va oferi tratament suplimentar, după cum este necesar.

Dacă se omite o doză de CAMCEVI
Discutați cu medicul dumneavoastră dacă credeți că doza de CAMCEVI cu administrare la interval de șase luni a fost omisă.

Efecte la oprirea tratamentului cu CAMCEVI
Ca regulă generală, terapia cu CAMCEVI pentru cancerul de prostată necesită tratament pe termen lung. Prin urmare, terapia nu trebuie oprită prea devreme, chiar dacă vedeți că simptomele dumneavoastră se ameliorează sau dacă acestea dispar complet. Dacă tratamentul este întrerupt prea devreme, simptomele pot reveni. Nu întrerupeți tratamentul prea devreme, fără a discuta mai întâi cu medicul dumneavoastră.

Dacă aveți întrebări suplimentare cu privire la utilizarea acestui medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Solicitați asistență medicală de urgență dacă dezvoltați:
- durere de cap bruscă;
- vărsături;
- pierdere a vederii sau vedere dublă;
- pierdere a capacității de a mișca mușchii de la nivelul ochilor sau din jurul ochilor;
- alterare a stării mentale;
- simptome precoce ale insuficienței cardiace, inclusiv
    - oboseală;
    - umflare a gleznelor;
    - nevoia crescută de a urina noaptea;
    - simptome mai severe, cum ar fi respirație rapidă, durere în piept și leșin.

Acestea pot fi semne ale unei afecțiuni numite **apoplexie hipofizară**, care implică sângerare sau afectare a alimentării cu sânge la nivelul glandei hipofize, aflate la baza creierului. Apoplexia hipofizară poate apărea din cauza unei tumori a glandei hipofize și poate apărea rar după începerea tratamentului. Majoritatea cazurilor apar în decurs de 2 săptămâni de la administrarea primei doze, iar unele în prima oră.

Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile):
- pete roșiatice care nu depășesc nivelul pielii, de formă circulară sau asemănătoare unor „ținte” la nivelul trunchiului, adesea cu vezicule în centru, descuamare a pielii, ulcere care apar la nivelul gurii, gâtului, nasului, organelor genitale și ochilor. Aceste erupții grave pe piele pot fi precedate

de febră și simptome asemănătoare gripei (sindrom Stevens-Johnson/necroliză epidermică toxică).
- înroșire a pielii și erupție pe piele cu mâncărime (erupție toxică la nivelul pielii)
- o reacție a pielii cu apariția de puncte mici roșii, sau pete pe piele care pot avea aspect de „țintă", cu un centru roșu închis înconjurat de inele de culoare roșu mai deschis (eritem polimorf).

Reacții adverse inițiale
În prima săptămână de tratament, există, în general, o creștere de scurtă durată a valorilor hormonului sexual masculin testosteron în sânge. Acest lucru poate duce la o agravare temporară a simptomelor legate de boală și, de asemenea, la noi simptome pe care este posibil să nu le fi avut înainte. Acestea includ în special:
- dureri de oase;
- probleme la urinare, durere, amorțeală sau slăbiciune la nivelul brațelor, mâinilor, picioarelor sau labelor picioarelor sau pierderea controlului vezicii urinare sau intestinului, care ar putea fi simptome ale compresiei spinale;
- sânge în urină.

Medicul dumneavoastră vă poate administra un alt medicament la începutul tratamentului pentru a reduce unele dintre aceste reacții adverse inițiale (vezi și pct. 2 Probleme pe care le puteți întâmpina în primele săptămâni de tratament).

Reacții adverse la locul injectării
Este posibil să aveți următoarele reacții adverse în jurul locului de injectare, după efectuarea injecției:
- senzație de arsură ușoară și amorțeală imediat după injectare (foarte frecvente: pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane);
- durere, vânătăi și usturime după injectare (frecvente: pot afecta până la 1 din 10 persoane)
- mâncărime și întărire a pielii din jurul locului de injectare (mai puțin frecvente: pot afecta până la 1 din 100 de persoane);
- leziuni sau dureri ale pielii la locul de injectare (rare: pot afecta până la 1 din 1000 de persoane)
- țesut mort la locul de injectare (foarte rar, poate afecta până la 1 din 10 000 de persoane).

Aceste reacții adverse sunt ușoare și nu durează foarte mult timp. Acestea apar doar în momentul efectuării injecției. Dacă manifestați oricare dintre aceste reacții adverse, discutați cu medicul dumneavoastră.

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)
- bufeuri;
- vânătăi și/sau roșeață a pielii;
- oboseală.

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)
- simptome de răceală obișnuită (nazofaringită);
- greață (senzație de rău), diaree, inflamație la nivelul stomacului și intestinelor (gastroenterită/colită);
- mâncărime;
- transpirații nocturne;
- dureri articulare, dureri la nivelul brațelor și picioarelor;
- nevoia de a urina mai mult decât în mod normal, inclusiv în timpul nopții, dificultăți la urinare, durere la urinare, urinare insuficientă sau nevoia de a urina mai rar
- sensibilitate și/sau umflare a sânilor, micșorare a testiculelor, durere la nivelul testiculelor, infertilitate, disfuncție erectilă, reducere a dimensiunii penisului;
- episoade de tremurături exagerate cu febră mare (frisoane), slăbiciune, stare generală de rău (indispoziție);
- modificări ale rezultatelor analizelor de sânge (timp de sângerare prelungit, modificări ale valorilor sanguine, scăderea numărului globulelor roșii/număr scăzut de globule roșii).

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)
- infecție a tractului urinar (ITU), infecție locală a pielii;
- agravare a diabetului zaharat;

- vise anormale, depresie, scădere a libidoului (dorinței sexuale);
- amețeli, dureri de cap, pierdere parțială sau totală a senzațiilor într-o parte a corpului, insomnie, modificare anormală a gustului și/sau mirosului;
- senzație de amețeală și pierdere a echilibrului (vertij);
- modificări ale rezultatelor electrocardiogramei (ECG) (prelungirea intervalului QT);
- atac de cord. Simptomele includ durere în piept, dificultăți de respirație, amețeli și transpirație;
- tensiune arterială mare sau mică;
- curgere a nasului, scurtarea respirației;
- constipație, gură uscată, digestie perturbată, cu senzație de stomac plin, dureri de stomac, râgâit, greață, vărsături, senzație de arsură la stomac (dispepsie), greață (vărsături);
- senzație de umezeală la nivelul corpului și transpirație;
- dureri de spate, crampe musculare;
- spasme ale vezicii urinare, sânge în urină, vezică hiperactivă (nevoia de a urina înainte ca vezica să fie plină), imposibilitatea de a urina;
- mărire a sânilor, impotență, probleme la nivelul testiculelor (de exemplu, scrot umflat, roșu sau cald, durere sau disconfort în zona pelviană);
- somnolență (letargie), durere, febră;
- modificări ale analizelor de sânge, creștere în greutate.

Reacții adverse rare (pot afecta până la 1 din 1.000 de persoane)
- mișcări ale corpului incontrolabile și neintenționate;
- leșin, pierdere a conștienței;
- flatulență și râgâit;
- cădere a părului, coșuri pe piele;
- durere la nivelul sânului;

Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)
- inflamație la nivelul plămânilor (boală pulmonară interstițială);
- hipertensiune intracraniană idiopatică (creșterea presiunii intracraniene în jurul creierului caracterizată prin dureri de cap, vedere dublă și alte simptome vizuale și țiuit sau bâzâit în una sau ambele urechi).

Următoarele reacții alergice grave au fost raportate cu medicamente din același grup de medicamente precum CAMCEVI
- dificultăți la respirație sau amețeală (rar).

Următoarele reacții adverse au fost raportate cu alte medicamente care conțin leuprorelină
- umflare a mâinilor și picioarelor (edem);
- simptome ale unei embolii pulmonare (un cheag de sânge în vasele care alimentează plămânii), inclusiv durere în piept, senzație de lipsă de aer, dificultăți la respirație și tuse cu sânge;
- bătăi rapide, puternice sau neregulate ale inimii, , care atrag atenția;
- slăbiciune musculară;
- frisoane;
- erupție pe piele;
- afectare a memoriei;
- afectare a vederii;
- pierdere musculară/pierdere de țesut muscular după utilizare prelungită;
- o afecțiune medicală în care oasele devin casante și fragile, numită osteoporoză și, prin urmare, există un risc mai mare de fracturi osoase.

Următoarea reacție adversă a fost raportată cu medicamente din același grup de medicamente precum CAMCEVI
- convulsii.

Raportarea reacțiilor adverse
Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau

asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează CAMCEVI

Nu lăsați acest medicament la vederea și la îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe ambalajul secundar după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C-8°C).
A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.
Înainte de utilizare, lăsați CAMCEVI să ajungă la temperatura camerei (15 °C-25 °C). Această etapă durează aproximativ 15-20 de minute.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai utilizați. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține CAMCEVI
- Substanța activă este leuprorelină. O seringă preumplută cu suspensie injectabilă cu eliberare prelungită conține mesilat de leuprorelină, echivalent cu 42 mg de leuprorelină.
- Celelalte componente sunt Poli-(D,L-lactidă) și N-metil-pirolidonă.

Cum arată CAMCEVI și conținutul ambalajului
CAMCEVI este o suspensie injectabilă cu eliberare prelungită. În seringa preumplută se află o suspensie alburiu-gălbuie, vâscoasă și opalescentă.

CAMCEVI este disponibil într-un ambalaj care conține: 1 seringă preumplută și un ac steril cu dispozitiv de siguranță.

Deținătorul autorizației de punere pe piață
Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center,
Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039, Barcelona,
Spania

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

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: http://www.ema.europa.eu.

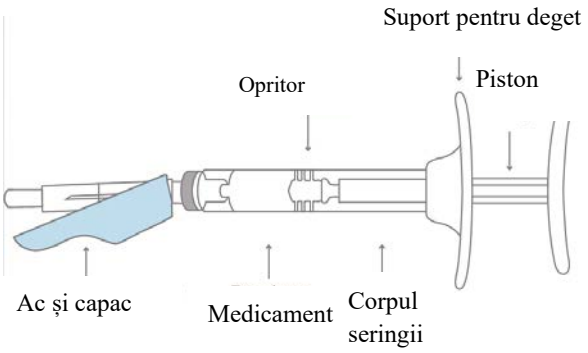
Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

A se respecta indicațiile din instrucțiuni pentru a asigura prepararea corespunzătoare a CAMCEVI înainte de administrare.

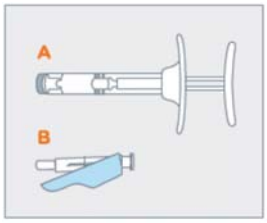
Important: Înainte de utilizare, lăsați CAMCEVI să ajungă la temperatura camerei (15 °C-25 °C). Se recomandă folosirea mănușilor în timpul administrării.

CAMCEVI conține:
• Un blister care conține o seringă sterilă preumplută;
• Un ac steril cu dispozitiv de siguranță.

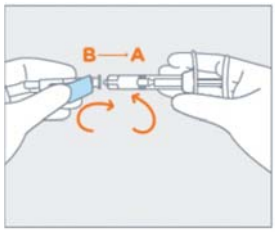
Seringa preumplută asamblată:



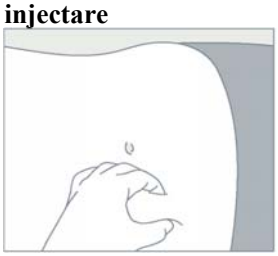
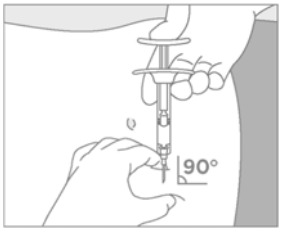
Pasul 1 - Pregătirea medicamentului:

	**Lăsați să ajungă la temperatura camerei și inspectați conținutul** • Scoateți CAMCEVI din frigider. • Înainte de utilizare lăsați CAMCEVI să ajungă la temperatura camerei (15 °C - 25 °C). Această etapă durează aproximativ 15-20 de minute. • Pe o suprafață plană, curată și uscată, se deschide cutia și se scoate recipientul de tip blister și pliculețul. Scoateți seringa preumplută cu CAMCEVI (A) din recipientul de tip blister. Scoateți acul cu dispozitiv de siguranță (B) din pliculeț. Se examinează tot conținutul ambalajului. A nu se utiliza dacă vreo componentă este deteriorată. • Verificaţi data de expirare de pe seringă. Nu utilizați dacă data de expirare este depășită. • Inspectați vizual medicamentul înainte de utilizare. Seringa preumplută trebuie să conţină suspensie vâscoasă şi opalescentă de culoare alburie până la galben pal. Nu utilizați dacă în interiorul seringii sunt observate particule străine.

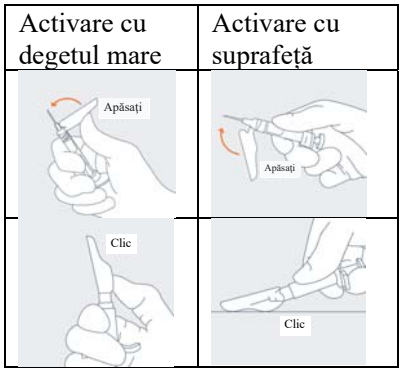
Pasul 2 - Asamblarea seringii:

Atașați acul 	• Scoateți capacul gri de pe seringă (A). • Atașați acul (B) la capătul seringii (A) împingând și rotind în sensul acelor de ceas cu o rotire de aproximativ 270 de grade până când este bine fixat. A nu se strânge prea tare. Aruncați seringa preumplută CAMCEVI dacă răsucirea excesivă cauzează spargerea seringii.

Pasul 3 - Procedura de administrare:

Pregătirea locului de injectare  **Administrarea tratamentului**  	• Alegeți un loc de injectare în zona superioară sau mijlocie a abdomenului, cu suficient țesut subcutanat moale sau lax, care nu a fost utilizat recent. Locul de injectare trebuie schimbat periodic. • Curățați locul de injectare cu un tampon cu alcool. **NU** injectați în zone cu țesut subcutanat musculos sau fibros sau în locuri care pot fi frecate sau comprimate (de exemplu, cu o curea sau un cordon de la îmbrăcăminte). • Trageți capacul acului de pe ac (B). Prindeți și strângeți pielea în jurul locului de injectare cu o mână. Introduceți acul la un unghi de 90° și apoi eliberați pielea strânsă. • Injectați întregul conținut al seringii cu o apăsare lentă și constantă, iar apoi retrageți acul cu același unghi de 90° în care a fost introdus. Injectarea intraarterială sau intravenoasă trebuie evitată cu strictețe.

Pasul 4 - Eliminați acul și seringa preumplută

Protecția acului  	• Imediat după retragerea acului, activați apărătoarea de siguranță a acului cu un deget sau utilizând o suprafață orizontală și împingeți până când aceasta acoperă complet vârful acului și se blochează. • Se simte și se aude un „clic” care confirmă poziția „blocat”. Verificați pentru a vă asigura că apărătoarea de siguranță este complet activată. După utilizare, eliminați seringa folosită cu acul protejat într-un recipient adecvat pentru obiecte ascuțite. Orice cantitate de medicament neutilizată sau material rezidual se va elimina conform cerințelor locale.