

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

PrCAMCEVI®

émulsion injectable de leuprolide

Émulsion à libération prolongée, 42 mg de leuprolide (sous forme de mésylate de leuprolide),
injection sous-cutanée (6 mois)

Analogue de l'hormone de libération des gonadotrophines

Accord Healthcare Inc.
3535 boul. St. Charles, suite 704
Kirkland, QC, H9H 5B9
Canada

Date d'approbation initiale :
le 12 novembre 2021

Numéro de contrôle de la présentation : 246800

TABLEAU DES MATIÈRES

| | |
|---|-----------|
| TABLEAU DES MATIÈRES | 2 |
| PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ | 4 |
| 1 INDICATIONS | 4 |
| 1.1 Enfants (< 18 ans) | 4 |
| 1.2 Personnes âgées (> 65 ans) | 4 |
| 2 CONTRE-INDICATIONS | 4 |
| 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES » | 5 |
| 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION | 5 |
| 4.1 Considérations posologiques..... | 5 |
| 4.2 Dose recommandée et modification posologique | 5 |
| 4.4 Administration | 5 |
| 4.5 Dose oubliée | 7 |
| 5 SURDOSAGE | 8 |
| 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE | 8 |
| 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS | 9 |
| 7.1 Populations particulières..... | 13 |
| 7.1.1 Femmes enceintes | 13 |
| 7.1.2 Allaitement | 14 |
| 7.1.3 Enfants (< 18 ans) | 14 |
| 7.1.4 Personnes âgées (> 65 ans) | 14 |
| 8 EFFETS INDÉSIRABLES | 14 |
| 8.1 Aperçu des effets indésirables | 14 |
| 8.2 Effets indésirables observées dans les essais cliniques | 14 |
| 8.3 Effets indésirables peu courants observées au cours des essais cliniques | 16 |
| 8.4 Résultats de laboratoire anormaux: hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives | 16 |
| 8.5 Effets indésirables observées après la mise en marché..... | 17 |
| 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES | 18 |
| 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses | 18 |

| | | |
|---|---|-----------|
| 9.4 | Interactions médicament-médicament..... | 18 |
| 9.5 | Interactions médicament-aliment..... | 18 |
| 9.6 | Interactions médicament-plante médicinale | 18 |
| 9.7 | Interactions médicament-tests de laboratoire | 19 |
| 10 | PHARMACOLOGIE CLINIQUE..... | 19 |
| 10.1 | Mode d'action | 19 |
| 10.2 | Pharmacodynamie..... | 19 |
| 10.3 | Pharmacocinétique..... | 20 |
| 11 | ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT | 21 |
| 12 | INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION..... | 21 |
| PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES | | 22 |
| 13 | INFORMATION PHARMACEUTIQUES | 22 |
| 14 | ESSAIS CLINIQUES..... | 23 |
| 14.1 | Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude | 23 |
| 15 | MICROBIOLOGIE..... | 25 |
| 16 | TOXICOLOGIE NON CLINIQUE | 25 |
| RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT | | 29 |

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

CAMCEVI (mésylate de leuprolide) est indiqué pour:

- les patients adultes atteints d'un cancer de la prostate avancé.

1.1 Enfants (< 18 ans)

- Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

1.2 Personnes âgées (> 65 ans)

- L'âge moyenne des patients mâles étudiés dans les essais cliniques sur CAMCEVI était 71 ans (gamme de 51 à 88 ans). L'innocuité et l'efficacité de CAMCEVI ont été établies dans cette population (voir la section [14 ESSAIS CLINIQUES](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

CAMCEVI est contre-indiqué chez:

- les patients ayant une hypersensibilité aux analogues de l'hormone de libération des gonadotrophines (GnRH), ou à tout composant de CAMCEVI. On a signalé des cas de réaction anaphylactique, y compris de choc anaphylactique, avec la GnRH synthétique ou les analogues de la GnRH dans le cadre de la surveillance après la commercialisation du produit. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).
- les femmes et les patients pédiatriques.
- les femmes enceintes ou qui pourraient le devenir.
- les femmes qui allaitent.

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

CAMCEVI (mésylate de leuprolide) doit être prescrit par un médecin dûment qualifié et possédant de l'expérience dans l'utilisation de l'hormonothérapie pour combattre le cancer de la prostate.

Les événements indésirables ayant une signification clinique sont les suivants :

- réaction clinique par hausse passagère du taux de testostérone chez les hommes atteints de cancer de la prostate (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités](#));
- apoplexie hypophysaire (consulter la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme](#));
- ostéoporose (consulter la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme](#)).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- CAMCEVI devrait être administré par un professionnel de la santé.
- CAMCEVI, 42 mg pour injection sous-cutanée est conçu pour assurer une libération prolongée de leuprolide pendant 6 mois.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

- CAMCEVI (leuprolide) 42 mg (6 mois)
La dose recommandée de CAMCEVI est 42 mg administrée 1 fois tous les 6 mois en injection sous-cutanée unique (voir la section [4.4 Administration](#)).

4.4 Administration

CAMCEVI est administré par injection sous-cutanée, où il va former un dépôt solide d'administration de médicament libérant du mésylate de leuprolide sur 6 mois. L'émulsion injectable contient environ 42 mg de leuprolide base (équivalent à environ 48 mg de mésylate de leuprolide). La posologie recommandée est d'une injection sous-cutanée toutes les 24 semaines.

Comme pour tout médicament administré par injection sous-cutanée, il convient de changer périodiquement le point d'injection. Choisissez un endroit contenant suffisamment de tissu sous-cutané mou ou lâche. Lors des essais cliniques, l'injection était faite dans le haut ou le milieu de la région abdominale. Éviter les endroits où le tissu sous-cutané est dur ou fibreux ou qui risquent d'être frottés ou comprimés (par une ceinture ou une ceinture de vêtement).

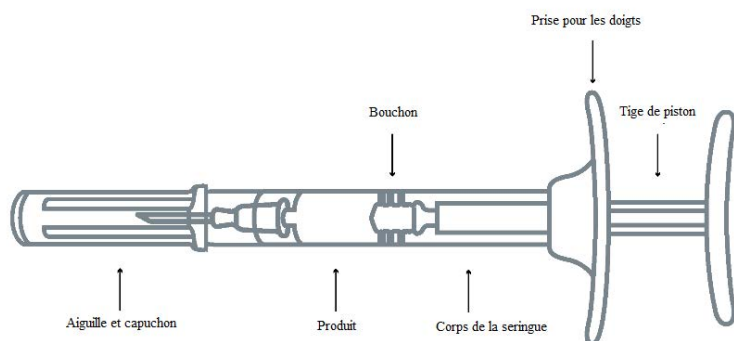
Procédure d'administration

IMPORTANT: Laisser le produit atteindre la température ambiante avant l'utilisation. On recommande de porter des gants durant la procédure de l'administration [programme de santé et de sécurité au travail (SST)].

Suivez les instructions comme indiqué pour vous assurer d'une préparation adéquate de CAMCEVI avant de l'administrer.

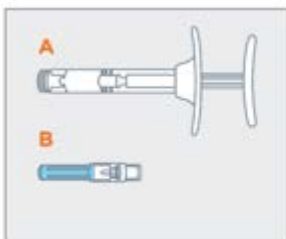
Le kit de CAMCEVI 42 mg contient:

- Une plaquette avec:
 - Une seringue préremplie en plastique stérile fermé avec un capuchon d'embout gris en élastomère, une tige de piston et une prise pour les doigts.
 - Une aiguille stérile de 5/8-pouces, de calibre 18.
- Un dispositif de protection de l'aiguille Point-Lok® (non-stérile)

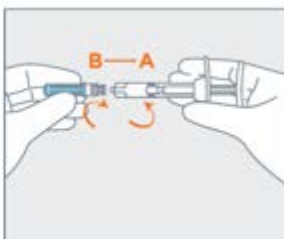


Assemblage de la seringue

Enlever le contenu



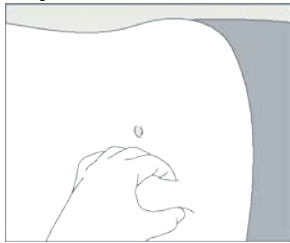
Assembler l'aiguille



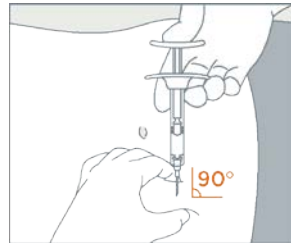
1. Gardez le contenu dans l'emballage origine avec la plaquette scellée et laissez la seringue préremplie atteindre la température ambiante pour 30 minutes avant l'injection sous-cutanée.
2. Sur une surface propre et sec, sortez le seringue préremplie CAMCEVI 42 mg (A) et la cartouche de l'aiguille (B) de la plaquette. Inspectez visuellement le contenu avant utilisation.
3. Enlevez le capuchon gris de la seringue (A).
4. Tournez le capuchon transparent du bas de la cartouche d'aiguille (B).
5. Attachez l'aiguille (B) au bout de la seringue (A) en poussant et en tournant jusqu'à ce qu'il soit fermement connecté. Ne pas tordre trop l'aiguille et ne pas dénuder le filetage.

Procédure d'administration

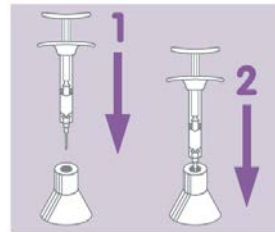
Préparer le site d'injection



Administer le traitement



Insérer et éliminer l'aiguille



1. Choisissez un site d'injection de la région abdominale supérieure ou médiane qui n'a pas été utilisé récemment. Nettoyez le site d'injection avec un tampon d'alcool. Ne **PAS** injecter dans des zones avec des tissus sous-cutanés musclés ou fibreux ou des endroits qui peuvent être frottés ou comprimés (c.-à-d. avec une ceinture ou une ceinture de vêtements).
2. Retirez le capuchon bleu de l'aiguille (B). Prenez et pincez la peau autour du site d'injection avec une main. Insérez l'aiguille à un angle de 90°, puis relâchez la peau pincée.
3. Injectez le contenu complet de la seringue en appuyant lentement et constamment, puis retirez l'aiguille au même angle de 90° que celui utilisé pour l'insertion.
4. Ne retirez pas l'aiguille de la seringue. Utilisez le dispositif Point-Lok[®] fourni pour éviter les piqûres d'aiguille. Placez le dispositif de protection de l'aiguille Point-Lok[®], fourni dans le kit CAMCEVI 42 mg, sur une surface plane et sécurisée.
5. Immédiatement après l'utilisation de l'aiguille, insérez doucement l'aiguille exposée dans l'ouverture du dispositif Point-Lok[®] en haut du dispositif.
6. Poussez l'aiguille dans l'ouverture supérieure jusqu'à ce qu'elle soit fermement insérée dans le dispositif Point-Lok[®]. Cette action scellera la pointe de l'aiguille et verrouillera fermement l'aiguille dans l'appareil.
7. Après l'utilisation, placez la seringue usagée avec l'aiguille protégée dans un conteneur approprié pour objets tranchants. Tout médicament non-utilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux exigences locales.

4.5 Dose oubliée

Une suppression continue de la production de testostérone est essentielle au traitement des symptômes du cancer de la prostate hormonodépendant. Le fait de retarder un rendez-vous chez le médecin de quelques jours ne devrait pas contrecarrer les bienfaits du médicament, mais le respect d'un horaire régulier dans l'administration des injections leuprolide joue un rôle important dans la réussite du traitement.

5 SURDOSAGE

On n'a aucune expérience clinique des effets d'un surdosage aigu. Il n'existe pas d'antidote connu en cas de surdosage de CAMCEVI. En cas de surdosage, arrêtez CAMCEVI, prenez des mesures générales jusqu'à ce que la toxicité clinique soit diminuée ou résolue.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1 Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

| Voie d'administration | Forme posologique / concentration / composition | Ingrédients non médicinaux |
|------------------------|---|---|
| Injection sous-cutanée | Émulsion pour injection à libération prolongée / 42 mg de leuprolide (environ 48 mg de mésylate de leuprolide) dans une seringue Schott | N-méthylpyrrolidone Poly (D,L-lactide) |

CAMCEVI est disponible comme suit:

Le contenu du kit:

CAMCEVI 42 mg en seringue préremplie, une aiguille stérile à calibre 18 et un dispositif de protection de l'aiguille (non-stérile).

- CAMCEVI est une émulsion injectable stérile, blanc cassé à jaune pâle, visqueuse et opalescente

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veillez consulter [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#).

Généralités

CAMCEVI, à l'instar des autres analogues de la GnRH, entraîne une hausse passagère de la concentration sérique de testostérone pendant la première semaine de traitement. Les patients pourraient faire l'objet d'une aggravation des symptômes ou de l'apparition de nouveaux symptômes, y compris des douleurs osseuses, une neuropathie, une hématurie ou une obstruction urétérale ou infravésicale. Des cas de compression de la moelle épinière, susceptible de contribuer à une paralysie associée ou non à des complications ayant entraîné la mort, ont été signalés avec des analogues de la GnRH. En cas de compression de la moelle épinière ou d'apparition de troubles rénaux imputable à une obstruction urétérale, il convient d'instituer un traitement normalisé de ces complications.

Les patients présentant des lésions vertébrales métastatiques et/ou une obstruction des voies urinaires doivent commencer leur traitement avec le leuprolide sous supervision étroite.

Il faut respecter la procédure d'administration, car un manque d'efficacité clinique pourrait avoir lieu en raison d'une administration incorrecte du produit (consulter les sections [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et tests de laboratoire](#) ci-après et [4.4 Administration, Procédure d'administration](#)).

Cancérogenèse et mutagenèse

Aucune étude de cancérogénicité ou de génotoxicité n'a été menée spécifiquement avec CAMCEVI.

Des études de deux ans ont été menées sur la cancérogénicité du leuprolide chez le rat et ont trouvé une incidence accrue d'hyperplasie hypophysaire et des adénomes, des adénomes des îlots de Langerhans et des adénomes des cellules de Leydig (voir la section [16 TOXICOLOGIE NON-CLINIQUE, Cancérogénicité](#)).

Des études sur la génotoxicité du leuprolide ont été réalisées avec des systèmes bactériens et mammaliens. Ces études n'ont apporté aucune preuve génotoxique (voir la section [16 TOXICOLOGIE NON-CLINIQUE, Génotoxicité](#)).

Cardiovasculaire

Une hausse du risque d'infarctus du myocarde, de décès par arrêt cardiaque soudain et d'accident cérébrovasculaire a été rapportée en association avec l'utilisation d'agonistes de la GnRH chez les hommes. Selon les rapports des côtes, ce risque semble faible et doit être évalué attentivement, de manière associée aux facteurs de risques cardiovasculaires. Chez des patients traités par des agonistes de la GnRH, des déclarations d'événements associés à une ischémie

cardiovasculaire, y compris des infarctus du myocarde, des accidents cérébrovasculaires et des décès d'origine cardiovasculaire ont été reçues.

Les médecins doivent déterminer si les bénéfices d'un traitement antiandrogénique dépassent les risques cardiovasculaires possibles.

Les patients traités par des agonistes de la GnRH doivent faire l'objet d'une surveillance axée sur les symptômes et les signes suggérant le développement d'une maladie cardiovasculaire et doivent être pris en charge conformément aux pratiques cliniques et aux lignes directrices en vigueur (consulter la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et analyses de laboratoire](#)).

Effet sur l'intervalle QT/QTc

Un traitement antiandrogénique pourrait allonger l'intervalle QT. Chez les patients ayant des antécédents ou des facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT, des anomalies électrolytiques ou de l'insuffisance cardiaque congestive et chez les patients traités par des produits médicinaux concomitants susceptibles d'allonger l'intervalle QT, les médecins doivent effectuer une évaluation du rapport bénéfices/risques, y compris des risques de torsade de pointes, avant de débiter un traitement par CAMCEVI.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

De la fatigue et des étourdissements ont été signalés chez des patients prenant CAMCEVI.

Par conséquent, soyez prudent lorsque vous conduisez ou utilisez un véhicule ou des machines potentiellement dangereuses.

Endocrinien et métabolisme

Apoplexie hypophysaire

Lors de la surveillance après la commercialisation du produit, de rares cas d'apoplexie hypophysaire (un syndrome clinique consécutif à un infarctus de l'hypophyse) ont été signalés suite à l'administration d'agonistes de la GnRH, dont la majorité surviennent dans les 2 semaines consécutives à la première administration, mais certaines, dans l'heure qui suit. Dans ces cas, l'apoplexie hypophysaire s'est manifestée sous forme soudaine de migraines, vomissements, changements de vision, ophtalmoplégie et altération de l'état mental, et parfois de collapsus cardiovasculaire. Il faut dispenser des soins médicaux immédiatement. Dans la majorité de ces patients, un adénome hypophysaire gonadotrope préexistant a été diagnostiqué. Si la présence de macroadénomes est prouvée par imagerie et par analyses biochimiques, leur ablation doit être effectuée par chirurgie avant le début du traitement par des analogues de la GnRH, CAMCEVI y compris.

Hypogonadisme

L'administration à long terme de leuprolide entraînera une suppression des gonadotrophines hypophysaires et de la production d'hormones gonadiques avec des symptômes cliniques

d'hypogonadisme. Ces changements se sont montrés réversibles à l'arrêt du traitement. Toutefois, on n'a pas encore établi si les symptômes cliniques d'hypogonadisme induit sont réversibles chez tous les patients.

Baisse de la tolérance au glucose et diabète

De l'hyperglycémie et une hausse du risque de diabète ont été rapportées chez des hommes traités par des analogues de la GnRH. L'hyperglycémie peut être la manifestation de l'apparition du diabète sucré ou de l'aggravation de la maîtrise de la glycémie chez les patients atteints de diabète. Il faut surveiller périodiquement la glycémie et/ou le taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c) chez les patients traités par un analogue de la GnRH et effectuer une prise en charge conforme aux pratiques en vigueur pour le traitement de l'hyperglycémie ou du diabète.

Hématologique

L'anémie est une conséquence physiologique connue de la suppression de la testostérone. Envisager la conduite d'une analyse du risque d'anémie et d'une prise en charge conforme aux pratiques cliniques et aux lignes directrices locales.

Surveillance et tests de laboratoire

Les patients présentant des métastases vertébrales et/ou cérébrales, tout comme les patients ayant une obstruction des voies urinaires, doivent faire l'objet d'une surveillance étroite au cours des toutes premières semaines de traitement.

Il est possible de suivre la réponse au leuprolide par des dosages réguliers des concentrations sériques de la testostérone et de l'antigène prostatique spécifique. Les résultats de la détermination du taux de testostérone dépendent de la méthode de dosage. Pour pouvoir prendre des décisions cliniques et thérapeutiques appropriées, il est conseillé de bien connaître le type et la précision de la méthode de dosage.

Il convient de doser le taux de testostérone en cas de suspicion d'erreurs de manipulation ou si elles sont avérées, puisqu'un manque d'efficacité pourrait résulter de mauvaises préparations ou administrations.

Il convient d'évaluer les facteurs de risque de maladies cardiovasculaires de départ. Il faut surveiller régulièrement les facteurs de risque ainsi que les signes et les symptômes de maladies cardiovasculaires chez les patients traités par leuprolide. En outre, il est conseillé d'acquérir un ECG et les taux sériques de potassium, de calcium et de magnésium de départ. La surveillance des ECG et des taux sériques des électrolytes est également à considérer pendant le traitement chez les patients à risque de déséquilibres électrolytiques et d'allongement de l'intervalle QTc.

Il convient de surveiller périodiquement la glycémie et/ou le taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c) chez les patients traités par des analogues de la GnRH et à une fréquence supérieure chez les patients diabétiques (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme](#)).

Il est possible de suivre les effets du leuprolide sur les lésions osseuses par scintigraphie osseuse et sur les lésions prostatiques par échographie et/ou tomодensitométrie combinées à un examen par toucher rectal. La pyélographie intraveineuse, l'échographie ou la tomодensitométrie pourraient également servir à diagnostiquer une uropathie obstructive ou à évaluer son état.

Musculo-squelettique

Une diminution de la densité minérale osseuse peut être anticipée avec l'utilisation à long terme d'un analogue de la GnRH. La thérapie de privation androgénique est associée à des risques accrus d'ostéoporose et de fractures des os du squelette. Le risque de fracture osseuse squelettique augmente avec la durée du traitement de privation androgénique. L'évaluation du risque d'ostéoporose et sa prise en charge conformément à la pratique clinique et aux lignes directrices doivent être envisagées.

Chez les patients présentant des facteurs de risque importants pour la diminution du contenu minéral osseux et/ou de la masse osseuse tels qu'une consommation chronique d'alcool et/ou de tabac, des antécédents familiaux présumés pour de l'ostéoporose ou une utilisation chronique de médicaments qui peuvent réduire la masse osseuse tels que des anticonvulsivants ou des corticoïdes, CAMCEVI peut présenter un risque supplémentaire. Chez ces patients, le rapport risque/bénéfice doit être soigneusement pesé avant le début du traitement par CAMCEVI.

Neurologique

Des déclarations de convulsions après la commercialisation du produit ont été identifiées chez des patients traités par leuprolide, avec ou sans un antécédent de facteurs prédisposants. Il faut prendre en charge les convulsions en vertu des pratiques cliniques en vigueur.

Poussée tumorale (« flare »)

À l'instar des autres analogues de la GnRH, CAMCEVI provoque une hausse passagère du taux sérique de testostérone au cours de la première semaine de traitement, qui diminue ensuite pour adopter une valeur équivalente ou inférieure au taux de départ à la fin de la deuxième semaine de traitement. Une aggravation passagère des symptômes ou l'apparition de nouveaux signes et symptômes du cancer de la prostate pourraient parfois se produire au cours des toutes premières semaines de traitement par CAMCEVI. Certains patients, en faible nombre, pourraient faire l'objet d'une hausse passagère des douleurs osseuses dont la prise en charge des symptômes est possible.

Comme avec les autres analogues de la GnRH, des cas isolés d'obstruction urétérale et de compression de la moelle épinière susceptible de contribuer à une paralysie associée ou non à des complications fatales ont été observés. En cas de compression de la moelle épinière ou d'apparition de troubles rénaux, il faut instituer un traitement normalisé de ces complications.

Les patients présentant des lésions vertébrales métastatiques et/ou une obstruction des voies urinaires doivent faire l'objet d'une surveillance étroite au cours des toutes premières semaines

de traitement.

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

- **Fertilité**

Selon les résultats obtenus chez l'animal et sur les mécanismes d'action, CAMCEVI pourrait altérer la fertilité chez les mâles ayant un potentiel de reproduction (voir la section [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#) et [16 TOXICOLOGIE NON-CLINIQUE](#)).

L'administration quotidienne continue de leuprolide provoque une diminution des taux de l'hormone lutéinisante (LH), d'hormone folliculo-stimulante (FSH) et de testostérone castrant.

- **Risque tératogène**

CAMCEVI est contre-indiqué chez les femmes enceintes ou susceptibles de le devenir (voir la section [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). D'après les résultats obtenus chez l'animal, CAMCEVI peut nuire au fœtus s'il est administré à des femmes enceintes (voir la section [16 TOXICOLOGIE NON-CLINIQUE, Toxicologie pour la reproduction et le développement](#)).

Respiratoire

Des cas de pneumonie interstitielle associée à l'utilisation de leuprolide ont été rapportés après la commercialisation. Le traitement doit être interrompu immédiatement si le patient développe des signes ou des symptômes évocateurs d'une maladie pulmonaire interstitielle.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Le leuprolide est contre-indiqué chez les femmes enceintes ou qui sont susceptibles de le devenir (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). Des études chez l'animal ont montré que le leuprolide peut entraîner une embryotoxicité et une létalité (voir la section [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)). CAMCEVI n'est pas indiqué chez les femmes, puisque l'innocuité et l'efficacité n'ont pas été établies dans cette population.

7.1.2 Allaitement

CAMCEVI n'est pas indiqué chez les femmes qui allaitent, puisque l'innocuité et l'efficacité n'ont pas été établies dans cette population.

7.1.3 Enfants (< 18 ans)

CAMCEVI n'est pas indiqué chez les enfants, puisque l'innocuité et l'efficacité n'ont pas été établies dans cette population de patients.

7.1.4 Personnes âgées (> 65 ans)

L'âge moyenne des patients mâles étudiés dans les essais cliniques sur CAMCEVI était 71 ans (gamme de 51 à 88 ans). L'innocuité et l'efficacité de CAMCEVI ont été établies dans cette population (voir la section [14 ESSAIS CLINIQUES](#)).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

L'innocuité de CAMCEVI a été évaluée lors d'un essai clinique englobant des patients atteints d'un cancer avancé de la prostate et ayant reçu au moins une injection de CAMCEVI. À l'instar des autres agonistes de la GnRH, CAMCEVI a provoqué une hausse passagère des concentrations sériques de testostérone au cours de la première semaine de traitement, qui diminue ensuite pour adopter une valeur équivalente ou inférieure au taux de départ à la fin de la deuxième semaine de traitement. Par conséquent, les exacerbations possibles des signes et symptômes de la maladie au cours des premières semaines de traitement sont préoccupantes chez les patients présentant des métastases vertébrales et/ou une obstruction urinaire ou encore une hématurie qui, si elles s'aggravent, pourraient mener à des problèmes d'ordre neurologique (comme une faiblesse et/ou une paresthésie des membres inférieurs) voire à une amplification de l'obstruction (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Dans un essai clinique ouvert et non comparatif (FP01C13-001), des patients atteints d'un cancer de la prostate avancé ont reçu CAMCEVI administré par voie sous-cutanée à une dose de 42 mg au jour 0 et au jour 168. Sur 137 patients inclus, 93 % ont reçu les deux doses de CAMCEVI. La durée médiane de suivi était de 336 jours.

Les effets indésirables les plus courants (incidence > 10 %) sont les bouffées de chaleur, l'hypertension, des réactions au site d'injection, des infections des voies respiratoires supérieures, des douleurs musculo-squelettiques, de la fatigue et la douleur aux extrémités

Des événements indésirables graves (EIG) sont survenus chez 15 % des patients traités par CAMCEVI. L'effet indésirable grave le plus fréquemment observé (≥ 1 %) était l'hématome sous-dural (1,5 %).

Des effets indésirables mortels sont survenus chez 2 % des patients, dont un dû à un accident

vasculaire cérébral (0,7 %), un dû à une embolie pulmonaire (0,7 %) et un dû à un cancer métastatique de la prostate aux poumons (0,7 %) et à une insuffisance rénale aiguë.

L'arrêt du traitement est survenu chez 11 % des sujets. La raison la plus fréquente d'arrêt était due à des événements indésirables chez 4 % des patients, notamment une insuffisance rénale aiguë, une fibrillation auriculaire, un accident vasculaire cérébral, la mort, un cancer de la prostate réfractaire aux hormones et un cancer de la prostate métastatique.

Les événements indésirables suivants (tous grades) sont survenus dans l'essai clinique de CAMCEVI et ont été rapportés chez ≥ 5 % des patients (Tableau 2).

Tableau 2 Résumé des événements indésirables signalés par ≥ 5 % des patients traités par CAMCEVI

| Événements indésirables | N = 137 | |
|--|-----------------|---------------|
| | Tous grades (%) | Grade 3-4 (%) |
| Troubles vasculaires | | |
| Bouffées de chaleur ^a | 50 | 0 |
| Hypertension ^b | 15 | 0 |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | | |
| Réactions au site d'injection ^c | 11 | 0 |
| Fatigue ^d | 10 | 0 |
| Infections et infestations | | |
| Infection des voies respiratoires supérieures ^e | 11 | 0 |
| Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif | | |
| Douleur musculosquelettiques ^f | 11 | 0 |
| Douleur aux extrémités | 10 | 0 |
| Arthralgie | 7 | 0 |
| Troubles rénaux et urinaires | | |
| Urgence mictionnelle ^g | 6 | 0 |
| Nycturie | 6 | 0 |
| Troubles du système nerveux | | |
| Vertiges ^h | 5 | 0.7 |

^a comprend la bouffées de chaleur et du rougissement

^b comprend l'hypertension, l'hypertension essentielle et l'augmentation de la pression artérielle

^c comprend douleur au site d'injection, érythème au site d'injection, hémorragie au site d'injection, nodule au site d'injection, paresthésie au site d'injection, prurit au site d'injection et chaleur au site d'injection

^d comprend la fatigue et l'asthénie

^e comprend les infections des voies respiratoires supérieures, la sinusite et la rhinopharyngite

^f comprend les douleurs musculo-squelettiques, les maux de dos et les douleurs osseuses

^g comprend l'urgence mictionnelle et la dysurie

^h comprend les étourdissements, les étourdissements posturaux, les vertiges et les vertiges positionnels.

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

Voici quelques effets indésirables cliniquement significatifs rapportés chez moins de 5 % des patients recevant CAMCEVI dans l'étude FP01C-13-001:

| | |
|---|--|
| Troubles cardiaques : | Fibrillation auriculaire, Infarctus du myocarde |
| Cardiovasculaire : | Thrombose veineuse profonde |
| Troubles oculaires : | Vision floue |
| Infections et infestations : | Infection urinaire |
| Blessures, intoxications et complications liées aux procédures : | Fracture de la hanche |
| Enquêtes : | Augmentation de l'alanine aminotransférase, Augmentation de l'aspartate aminotransférase, Augmentation de la glycémie, Augmentation de poids |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition : | Obésité, Diminution de l'appétit, Diabète sucré |
| Troubles du système nerveux : | Léthargie, amnésie, maux de tête |
| Psychiatrique : | Affecter la labilité, État confusionnel, Dépression, Irritabilité, Perte de libido |
| Système reproductif et trouble du sein : | Gynécomastie |
| Peau : | Sueur froide, Érythème, Prurit |

Le profil d'innocuité de CAMCEVI a fait l'objet d'un examen approfondi et d'un suivi dans l'étude d'extension en ouvert à un seul bras (FP01C-13-001-EX) avec 30 sujets recrutés. Aucun nouveau signal d'innocuité n'a été identifié dans l'étude d'extension de l'innocuité.

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives

Des anomalies de laboratoire ont été observées, mais il était difficile d'évaluer la relation avec le traitement médicamenteux car la plupart se sont produites chez <3% des patients et la plupart chez 1 sujet chacun. Les anomalies de laboratoire suivantes se sont produites dans l'essai clinique de CAMCEVI et ont été signalées chez > 1 % des patients (tableau 3).

Tableau 3 Résumé des anomalies de laboratoire

| Terme de niveau le plus bas | Totale (N = 137) | |
|---|------------------|-----------|
| | Grade 1-2 | Grade 3-4 |
| | (%) | (%) |
| Augmentation de l'alanine aminotransférase | 2.9% | 0% |
| Augmentation de l'aspartate aminotransférase | 2.9% | 0% |
| Augmentation de la phosphatase alcaline | 1.5% | 0% |
| Augmentation des globules blancs dans l'urine | 1.5% | 0% |
| Augmentation de l'antigène prostatique spécifique | 1.5%* | 0.7% |

Remarque : *Deux patients ont présenté une augmentation cliniquement importante de l'antigène prostatique spécifique dans l'essai de CAMCEVI, mais un seul d'entre eux a présenté une augmentation de l'antigène prostatique spécifique jugée avec une signification clinique sévère.

Les anomalies biologiques de grade 1 à 2 suivantes sont survenues chez 1 sujet chacun (0,7 %) : augmentation de la créatinine sanguine, augmentation de l'acide lactique dans le sang, diminution de l'hémoglobine, augmentation du nombre d'éosinophiles, diminution des érythrocytes, augmentation de la glycémie à jeun, augmentation de l'acide gastrique, diminution de l'hématocrite, diminution du pourcentage de lymphocyte, augmentation du nombre de neutrophiles/augmentation du pourcentage de neutrophiles (1 sujet chacun), augmentation du potassium, augmentation des globules rouges urinaires et augmentation des globules blancs.

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Lors de la surveillance après la commercialisation d'autres formes posologiques de leuprolide et chez les autres populations de patients, les événements indésirables suivants ont été déclarés.

Système cardiovasculaire : hypotension;

Système endocrinien : apoplexie hypophysaire;

Troubles oculaires : réactions de photosensibilité;

Système gastrointestinal : dysfonctionnement hépatique;

Troubles généraux et état au site d'administration : Réactions localisées incluant induration et abcès, fibromyalgie (p. ex. douleurs articulaires et musculaires, maux de tête, troubles du sommeil, troubles gastro-intestinaux et essoufflement);

Systèmes hémique et lymphatique : diminution des globules blancs;

Système tégumentaire : croissance des cheveux;

Systèmes nerveux central et périphérique : convulsions, fracture rachidienne/paralysie, trouble de l'audition;

Divers : nodule dur dans la gorge, gain pondéral et hausse du taux d'acide urique;

Système musculosquelettique : symptômes analogues à une ténosynovite; Changements de densité osseuse;

Système respiratoire : troubles respiratoires; maladie pulmonaire interstitielle; un processus anaphylactoïde ou asthmatique;

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané : éruption, urticaire.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Aucune étude officielle n'a porté sur l'interaction de leuprolide avec d'autres médicaments.

On ne dispose d'aucune donnée relative à l'interaction potentielle du produit avec l'alcool.

9.4 Interactions médicament-médicament

Aucune interaction pharmacocinétique avec d'autres médicaments n'a été établie.

Comme le traitement de suppression des androgènes peut allonger l'intervalle QTc, il faut évaluer avec soin l'utilisation concomitante de leuprolide et de médicaments dont on sait qu'ils allongent l'intervalle QTc ou qui peuvent provoquer des torsades de pointes. Ces médicaments comprennent les agents suivants énumérés, sans s'y limiter : antiarythmiques de la classe IA (p. ex., quinidine, disopyramide), de la classe III (p. ex., amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide, dronédarone) ou de la classe IC (p. ex., flécaïnide, propafénone), antipsychotiques (p. ex., chlorpromazine), antidépresseurs (p. ex., amitriptyline, nortriptyline), opiacés (p. ex., méthadone), macrolides et analogues (p. ex., érythromycine, clarithromycine, azithromycine), quinolones (p. ex., moxifloxacine), antipaludéens (p. ex., quinine), dérivés azolés, antagonistes des récepteurs 5-HT₃ (p. ex., ondansétron) et agonistes des récepteurs β₂-adrénergiques (p. ex., salbutamol).

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec les herbes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Un traitement par le leuprolide provoque la suppression de l'axe gonado-hypophysaire. Cela peut fausser les résultats des tests diagnostiques de la fonction gonadique et de la fonction gonadotrope hypophysaire effectués pendant et après le traitement par le leuprolide.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le leuprolide, un analogue la GnRH, agit comme un inhibiteur puissant de la sécrétion des gonadotrophines lorsque son administration est continue et à des doses thérapeutiques. Des études chez l'animal et l'être humain indiquent que suite à une première stimulation des gonadotrophines, l'administration chronique de leuprolide entraîne la suppression de la stéroïdogénèse ovarienne et testiculaire. Cet effet est réversible dès l'interruption du traitement médicamenteux.

Chez l'être humain, l'administration sous-cutanée de doses quotidiennes uniques de leuprolide résulte en une augmentation initiale des taux circulants de LH et de FSH, entraînant une hausse passagère des taux de gonadostéroïdes (la testostérone et la dihydrotestostérone chez les hommes et l'estrone et l'estradiol chez les femmes en préménopause). Toutefois, l'administration quotidienne continue de leuprolide provoque la baisse des taux de LH et de FSH. Chez les hommes, le taux de testostérone diminue à un niveau inférieur au taux de castration (≤ 50 ng/dL dans le sérum). Chez les femmes en préménopause, le taux d'estrogènes baisse au même taux que celui caractéristique de la ménopause.

10.2 Pharmacodynamie

Consécutivement à la première administration de CAMCEVI, les concentrations sériques moyennes de testostérone ont adopté une hausse passagère, puis une chute sous le seuil castrant (≤ 50 ng/dL) dans un délai de 3 semaines et est demeuré en dessous des niveaux de castration avec traitement continu.

Une analyse post hoc de l'ECG et de la concentration sérique a été réalisée car certains sujets avaient des valeurs QTcF et dQTcF élevées au cours de la période d'étude. Cette analyse a montré une augmentation du QTcF liée au traitement par leuprolide. Le dQTcF maximum observé pendant le traitement (12,4 ms [IC à 90 % 8,44, 16,40 ms]) s'est produit au jour 168. Des augmentations similaires ont été observées aux jours 28 et 336. L'analyse de la tendance centrale et la modélisation concentration-effet indiquent que l'augmentation du QTcF n'était pas lié aux taux de leuprolide, mais était corrélée à la diminution de la concentration sérique de testostérone induite par le leuprolide. L'augmentation moyenne du dQTcF a dépassé 10 ms aux quatre points de temps d'échantillonnage ECG du jour 28 au jour 336, et la limite supérieure de l'intervalle de confiance dans le modèle concentration-effet a dépassé 10 ms à des niveaux de testostérone inférieurs à 35 ng/dl.

Dans l'ensemble, neuf sujets présentaient des réponses QTcF aberrantes : QTcF \geq 500 ms, ou QTcF \geq 480 ms avec dQTcF \geq 60 ms, ou les deux.

L'analyse post hoc n'a pas détecté d'effet cliniquement pertinent du leuprolide sur la fréquence cardiaque, l'intervalle PR ou l'intervalle QRS.

10.3 Pharmacocinétique

Tableau 4 Paramètres PK de Camcevi 42 mg dans la population PK

| Paramètres PK | Première Dose | | | Deuxième Dose | | |
|-------------------------------------|-----------------|-------------------|------------|---------------|-------------------|------------|
| | N | Moyenne | Écart-Type | N | Moyenne | Écart-Type |
| C _{max} , ng/mL | 31 | 94.5 | 53.7 | 29 | 99.0 | 73.0 |
| T _{max} , h | 31 | 3.23 (1.17, 7.90) | | 29 | 2.08 (1.17, 8.00) | |
| AUC _{0-6mois} , jour·ng/mL | 29 ^a | 224 | 87.3 | 29 | 268 | 88.1 |
| Vd (L) | 31 | 13200 | 7333 | 29 | 11800 | 9412 |
| t _{1/2} (h) | 31 | 939 | 430.2 | 29 | 1250 | 1577 |
| CL (L/h) | 31 | 13.8 | 20.90 | 29 | 7.39 | 2.433 |

^a non déclarable pour 2 sujets

Absorption

La pharmacocinétique a été observée lors des injections de CAMCEVI (administrations initiale [n = 31 patients] et à 24 semaines [n = 29 patients]). Consécutivement aux première et deuxième administrations de CAMCEVI, les concentrations sériques moyennes de leuprolide ont augmenté rapidement pour atteindre des valeurs C_{max} de 94,5 et de 99,0 ng/mL à 3,23 et 2,08 heures (T_{max} médian), respectivement. Suite à cette hausse rapide initiale, les concentrations de leuprolide ont adopté un déclin graduel pendant le reste de la durée de la période de traitement d'administration (du jour 3 au jour 168). De façon générale, lors de cette phase « plateau », les concentrations sériques moyennes se sont maintenues à des valeurs de 0,497 à 2,57 (après le jour 3 jusqu'au jour 168) et de 0,507 à 2,39 ng/mL (après le jour 171 jusqu'au jour 336) après la première et deuxième administration, respectivement.

Distribution

Le volume de distribution du leuprolide à l'état d'équilibre suite à l'administration intraveineuse de bolus à des volontaires de sexe masculin en bonne santé était de 27 L. La liaison *in vitro* aux protéines plasmatiques humaines était comprise entre 43 % et 49 %.

Métabolisme

Le leuprolide est un peptide principalement métabolisé par les peptidases et non par les enzymes CYP.

Les concentrations plasmatiques du métabolite principal (M-I) mesurées chez 5 patients atteints de cancer de la prostate ont atteint une concentration maximale de 2 à 6 heures après

l'administration, à une valeur d'environ 6 % du sommet de concentration du médicament parent. Une semaine après l'administration, les concentrations plasmatiques moyennes de M-I étaient d'environ 20 % par rapport aux concentrations plasmatiques du leuprolide.

Excrétion

Chez des volontaires masculins sains, un bolus de 1 mg de leuprolide administré par voie intraveineuse a révélé que la clairance systémique moyenne était de 7,6 L/h, avec une demi-vie d'élimination terminale d'environ 3 heures sur la base d'un modèle à 2 compartiments.

Aucune étude d'excrétion de médicament n'a été faite avec CAMCEVI.

Populations et états pathologiques particuliers

La pharmacocinétique du médicament n'a pas été déterminée chez les patients présentant des troubles hépatiques et rénaux.

- **Enfants** : CAMCEVI est contre-indiqué chez les patients pédiatriques (voir la section [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).
- **Personnes âgées** : L'âge moyenne des patients mâles étudiés dans les essais cliniques sur CAMCEVI était 71 ans (gamme de 51 à 88 ans). L'innocuité et l'efficacité de CAMCEVI ont été établies dans cette population (voir la section [14 ESSAIS CLINIQUES](#)).
- **Sexe** : Seuls des patients de sexe masculin ont été inclus dans les études conduites avec CAMCEVI.
- Aucune différence cliniquement significative dans l'exposition systémique au leuprolide n'a été observée en fonction de l'âge, de la race ou du poids corporel.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Garder CAMCEVI à une température réfrigérée de 2°C et 8°C (35.6 °F et 46.4 °F). Protéger CAMCEVI de la lumière. Entreposer dans son emballage d'origine jusqu'à l'administration. Ne pas congeler et ne pas agiter.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

CAMCEVI devrait être manipulé en suivant les standards de sécurité du programme de santé et de sécurité au travail (SST). Le port des gants est recommandé.

Conservez le contenu dans l'emballage origine avec la plaquette scellée et laissez la seringue préremplie atteindre la température ambiante pour 30 minutes avant l'injection sous-cutanée.

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES

13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre :

Mésylate de leuprolide

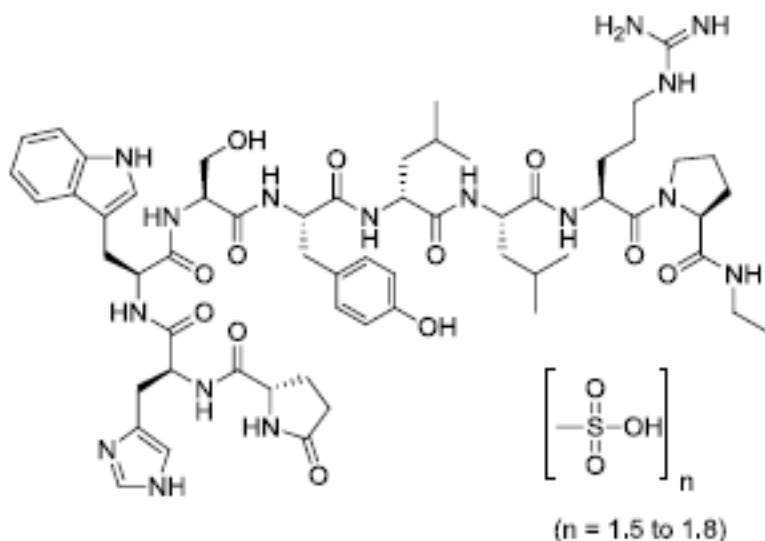
Nom chimique :

5-Oxo-L-prolyl-L-histidyl-L-tryptophyl-L-séryl-L-tyrosyl-D-leucyl-L-leuceyl-L-arginyl-N-éthyl-L- prolinamide, mésylte de

Formule moléculaire et masse moléculaire :

$C_{59}H_{84}N_{16}O_{12} \cdot (CH_4O_3S)_n$, $n = 1.5-1.8$
1209,41 daltons (base libre)

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques :

Le mésylate de leuprolide est une poudre blanc à blanc cassé. Il est librement soluble dans l'eau, le sulfoxyde de diméthyle (DMSO), N-méthylpyrrolidone (NMP); et insoluble dans l'acétone et l'acétonitrile. Le pKa est 6,1.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

Indication 1 : Traitement des patients adultes atteints d'un cancer de la prostate avancé

Tableau 5 Résumé des données démographiques des patients pour les essais cliniques sur le cancer de la prostate

| N° d'étude | Conception de l'étude | Posologie, voie d'administration et durée | Nombre de sujets (n) | Âge moyen (Tranche) | Sexe |
|--------------|--|---|----------------------|---------------------|----------|
| FPO1C-13-001 | Étude ouverte, un seul bras, phase 3, multicentrique, multinationale | CAMCEVI 42 mg est une émulsion injectable à libération prolongée contenant 42 mg de leuprolide (équivalent à environ 48 mg sous forme de mésylate de leuprolide, administré par voie sous-cutanée tous les 6 mois | 137 | 71.1 (51 à 88) | Masculin |

L'efficacité de CAMCEVI a été évaluée dans une étude ouverte de phase 3, à bras unique, multicentrique et multinationale menée avec CAMCEVI chez des patients adultes atteints d'un carcinome de la prostate avancé confirmé histologiquement (taux de testostérone sérique matinal de base 150 ng/dL ; Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG] ≤ 2). Au total, 137 sujets ont été recrutés et ont reçu au moins une dose du médicament à l'étude (population en intention de traiter [ITT]), et 124 sujets ont terminé l'étude sans violation majeure du protocole affectant le critère d'évaluation principal de l'efficacité (population per protocole [PP]). Sur 137 sujets recrutés, 128 sujets ont reçu les deux doses de CAMCEVI (observance de 93,4 %).

L'âge médian des patients de l'étude était de 71 ans et tous de sexe masculin. La population était à 90 % blanche, 6 % noire, 4 % asiatique et 0,7 % inconnue. La durée moyenne et médiane du cancer de la prostate diagnostiqué était de 4,9 et 2,0 ans, respectivement. En ce qui concerne le stade de la maladie, 23,4 % (32/137) des sujets avaient un carcinome de la prostate stade IV, 27,0 % (37/137) des sujets avaient un carcinome de la prostate stade III, 22,6 % (31/137) des sujets avaient un carcinome de la prostate stade II, 2,9 % (4/137) des sujets avaient un carcinome de la prostate de stade I et 23,4 % (32/137) des sujets avaient un stade de carcinome de la prostate inconnu au départ. Il y avait 83,2 % (114/137) des sujets de grade 0, 16,1 % (22/137) des sujets de grade 1 et 0,7 % (1/137) des sujets de grade 2 dans l'indice de performance ECOG au départ. La concentration médiane de testostérone au départ était de 440 ng/dL.

Le critère d'évaluation principal de l'étude était de déterminer le pourcentage de sujets atteignant une suppression de la testostérone sérique (<50 ng/dL) à la semaine 4 (jour 28) et maintenant cette suppression de la semaine 4 jusqu'à la semaine 48 (jour 336) de traitement. Pour démontrer l'efficacité clinique, la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % pour l'estimation du critère d'évaluation principal a été prédéfinie comme étant supérieure à 90 %. Une suppression insuffisante de la testostérone a été définie comme une suppression qui ne s'est pas produite au jour 28 ou l'apparition d'un niveau de testostérone > 50 ng/dL entre le jour 28 et

le jour 336. Les critères secondaires consistaient en des excursions post-suppression, le pourcentage de patients qui ont atteint et maintenu suppression de la testostérone inférieure à 20ng/dL et taux sérique de PSA.

Résultats de l'étude

Dans la population ITT, le taux sérique de testostérone a été supprimé jusqu'à atteindre un taux castrant (≤ 50 ng/dL) au jour 28 suite à la première injection de CAMCEVI chez 98,5 % des patients (135/137). Le pourcentage de patients ayant atteint la suppression de la testostérone (≤ 50 ng/dL) de la semaine 4 à la semaine 48 était de 97,0 % dans la population ITT (Tableau 6). Le pourcentage de patients ayant atteint la suppression de la testostérone (≤ 20 ng/dL) était de 69,3 % (95/137) au jour 28 et de 85,4 % (117/137) au jour 336 dans la population ITT. Dans la population PP, le pourcentage de patients présentant une suppression de la testostérone (≤ 20 ng/dL) était de 69,4 % (86/124) au jour 28 et de 92,7 % (115/124) au jour 336.

Tableau 6 Résultats du critère d'évaluation principal pour l'étude FP01C-13-001

| Population | # Incrit/ completé | Pourcentage des sujets avec de la testostérone sérique ≤ 50 ng/dL (95% CI) | |
|------------------|--------------------|---|---------------------|
| | | Au Jour 28 | Jour 28– Jour 336 |
| ITT ^a | 137/137 | 98.5 (94.8–99.8) | 97.0 (92.2–98.9) |
| PP ^b | 137/124 | 99.2 (95.6–100.0) | 97.6 (92.7–99.2) |

^aTout sujet ayant reçu au moins 1 dose de CAMCEVI

^bTout sujet qui a reçu 2 doses de CAMCEVI, a suivi les critères d'inclusion/exclusion du protocole, et n'a eu aucune violation majeure du protocole

CI = intervalle de confiance; ITT = intention de traiter; PP = par protocole

Source: [Etude Principale FP01C-13-001](#), [Tableau 11-9](#) and [Tableau 11-10](#)

Deux des 137 sujets (1,5 %) n'étaient pas parvenus au taux castrant au jour 28. Un sujet présentait un taux de départ de 498 ng/dL et son taux de testostérone a été réduit à 61,4 ng/dL au jour 28 et a ensuite atteint le taux castrant de 9,2 ng/dL lors de la mesure suivante (jour 56). Le taux de ce sujet est resté sous la valeur de 50 ng/dL pendant toute la durée de l'étude. La valeur de départ du deuxième sujet était de 297 ng/dL et son taux de testostérone a été abaissé à une valeur de 53,4 ng/dL au jour 28 et de 59,8 ng/dL au jour 56, avant un rebond à 257 ng/dL accompagné d'une hausse du taux de l'antigène prostatique spécifique (APS) au jour 84, jour auquel le traitement a été interrompu en raison d'un manque d'efficacité. Consécutivement à la deuxième injection de CAMCEVI, 2 sujets supplémentaires (2/137; 1,5 %) ont tous deux manifesté 1 épisode postsuppression de hausse soudaine (*breakthrough*) et passagère du taux sérique de testostérone (> 50 ng/dL). L'un des sujets a présenté un taux de 54,7 ng/dL au jour 170, tandis que pour l'autre, le taux était de 61,4 ng/dL au jour 170 et de 59,7 ng/dL au jour 171. Chez les deux sujets, le taux sérique de testostérone est revenu au taux castrant et est resté sous cette

valeur jusqu'à la fin de l'étude.

Le taux sérique d'APS a diminué substantiellement après la première injection, et cet effet a perduré jusqu'à la fin de l'étude. Dans la population ITT, les taux d'APS ont été abaissés en moyenne de 51 % après 4 semaines (Jour 28) après l'administration de CAMCEVI et de 79 % à la fin de l'étude (Jour 336). Des diminutions similaires des taux d'APS ont été observées dans la population PP.

Les résultats basés sur l'APS doivent toujours être interprétés avec prudence car ils ne sont pas des critères d'évaluation de substitution validés du bénéfice clinique chez les patients individuels

15 MICROBIOLOGIE

Non applicable.

16 TOXICOLOGIE NON-CLINIQUE

Toxicologie générale

Des études publiées concernant une formulation d'acétate de leuprolide à libération lente ont montré que le produit avait une toxicité aiguë faible chez la souris et le rat, avec des DL50 supérieures à 5000 mg/kg (plus de 400 mg d'acétate de leuprolide/kg) par les voies d'administration orale, sous-cutanée et intrapéritonéale, et supérieures à 2000 mg/kg (plus de 160 mg d'acétate de leuprolide/kg) par la voie intramusculaire. Les seuls signes cliniques observés étaient liés à des effets locaux au point d'injection.

Étude de toxicité à dose unique sous-cutanée de 3 mois chez les rats mâles Sprague-Dawley
Mésylate de leuprolide (6,8, 20,3 et 33,8 mg / corps) a été administré à des rats mâles (âgés 7 semaines) par injection sous-cutanée unique qui a entraîné une libération prolongée de leuprolide sur une période de 91 jours. La testostérone sérique a été réduite au niveau de castration (≤ 50 ng/dL) tout au long de l'étude, avec une fluctuation au-dessus du niveau de castration à un moment donné observée dans le groupe à faible dose. Aucune mortalité ni moribondité n'a été notée dans l'un des groupes traités par mésylate de leuprolide ou dans un groupe de référence traité par leuprolide. Un raccourcissement du temps de prothrombine et une diminution du poids des testicules, de l'épididyme, de la prostate et des vésicules séminales ont été observés dans tous les groupes traités par leuprolide. Une hyperplasie hypophysaire a été notée dans tous les groupes traités par leuprolide; des tissus adjacents comprimés ont été notés chez un animal d'un groupe traité avec du mésylate de leuprolide à faible dose, et une hyperplasie focale (nodulaire) avec atypie a été notée chez un animal d'un groupe de référence. La dose sans effet nocif observé (NOAEL) du mésylate de leuprolide était inférieure à 6,8 mg/corps (environ 20,4 à 25,8 mg/kg, ou 4 à 5 fois la dose humaine recommandée en fonction de la surface corporelle), car une hyperplasie hypophysaire à cette dose et supérieur a été considéré comme défavorable.

Étude de toxicité à dose unique sous-cutanée de 6 mois chez des rats mâles Sprague-Dawley
Mésylate de leuprolide (6,8, 20,3 et 33,8 mg / corps) a été administré à des rats mâles (âgés 9 semaines) par injection sous-cutanée unique qui a entraîné une libération prolongée de leuprolide pendant une période de 6 mois (182 jours). La testostérone sérique a été réduite à des niveaux de castration (≤ 50 ng/dL) tout au long de l'étude, avec des fluctuations au-dessus du niveau de castration à trois moments observés dans le groupe à faible dose et un moment dans le groupe à dose élevée. Une hyperplasie focale et un adénome dans l'hypophyse qui ont contribué à l'élargissement de l'hypophyse, des nodules ou des masses ont été observés dans tous les groupes traités par leuprolide mésylate et un groupe de référence traité par leuprolide. Un animal du groupe à dose faible a été euthanasié 2 jours avant la fin de l'étude en raison d'un état clinique dégradé principalement causé par de tels changements hypophysaires. D'autres modifications liées au leuprolide (réduction du poids des organes sexuels masculins, du cœur, du foie et des reins, réduction de la consommation alimentaire, le poids corporel, le nombre de globules rouges et le temps de prothrombine. Des changements notables dans la biochimie sérique comprenaient une réduction de la phosphatase alcaline et une augmentation du cholestérol. La NOAEL était inférieure à 6,8 mg/corps (environ 16,0 à 22,0 mg/kg) car les modifications hypophysaires d'hyperplasie et d'adénome observées à ce niveau et plus ont été considérées comme indésirables. À la dose de 6,8 mg/corps, l'exposition systémique (ASC) était environ 4 fois supérieure à l'exposition humaine à la dose recommandée. La tolérance locale du mésylate de leuprolide a également été évaluée dans cette étude, et une inflammation au site d'injection a été observée chez certains animaux à la dose la plus élevée.

Aucune étude d'administration répétée n'a été réalisée. CAMCEVI 50 mg est une formulation à libération prolongée. Des effets de libération continue ont été observés pendant une période de 6 mois.

Études de toxicité sous-cutanée à dose unique chez les chiens

Une seule injection sous-cutanée (60 mg dans 0,5 ml) de leuprolide à libération prolongée ou d'une formulation de soutien chez le chien n'a montré aucune toxicité manifeste, aucune anomalie du poids corporel et aucune observation remarquable aux sites d'injection au cours de l'étude. Dans une autre étude, les chiens ont reçu une injection sous-cutané unique (45 mg dans 0,375 mL) de leuprolide ou d'une formulation complémentaire. Il n'y a eu aucune anomalie de poids corporel au cours de l'étude. Une toxicité manifeste non liée à l'article d'essai a été observée chez deux chiens (c.-à-d. convulsions et otite externe). Trois chiens ont présenté un œdème minimal au site d'injection le jour 1, et un chien a présenté un léger œdème au site d'injection le jour 14.

Cancérogénicité

Aucune étude de carcinogénèse et de mutagénèse n'a été réalisée avec CAMCEVI.

Des études de deux ans ont été conduites sur le pouvoir carcinogène chez le rat et la souris. Chez le rat, une hausse dose-dépendante de l'hyperplasie hypophysaire bénigne et des adénomes hypophysaires bénins a été constatée à 24 mois lorsque le médicament était administré par voie sous-cutanée à de fortes doses quotidiennes (de 0,6 à 4 mg/kg). Une hausse significative, mais pas dose dépendante, des adénomes des îlots de Langerhans chez les femelles et des adénomes

des cellules de Leydig chez les mâles (la plus forte incidence dans le groupe traité avec une faible dose) a été obtenue. Chez la souris, aucune anomalie hypophysaire n'a été observée à une dose aussi élevée que 60 mg/kg pendant 2 ans.

Génotoxicité

Aucune étude de mutagénicité, de clastogénicité ou d'aneugénicité n'a été menée spécifiquement avec CAMCEVI.

Une formulation à libération prolongée de leuprolide n'était pas génotoxique dans un essai cytogénétique in vitro utilisant des cellules pulmonaires de hamster chinois, un essai du micronoyau in vivo chez la souris ou le test d'Ames avec cinq souches de *Salmonella typhimurium*.

Toxicologie pour la reproduction et le développement

Aucune étude de toxicologie de la reproduction et du développement n'a été menée spécifiquement avec CAMCEVI.

Les études sur la reproduction et la tératologie dans le cadre de l'administration d'une formulation à libération soutenue indiquent que tous les effets observés sont liés aux conséquences de l'administration répétée de cet agent pharmacologique. Des études sur la fertilité, dans lesquelles des rats mâles ont reçu à 3 reprises une dose du médicament à intervalle de 4 semaines avant de s'accoupler, ont démontré que le médicament produisait une atrophie réversible des testicules ou des organes sexuels accessoires à des doses de 0,024 mg/kg (comme leuprolide) et une baisse des concentrations de LH, de FSH et de testostérone. On a aussi observé une réduction réversible des sites d'implantation et de copulation à la dose élevée de 2,4 mg/kg. On n'a noté aucun effet sur les foetus.

L'administration d'une dose unique de 2,4 mg d'acétate de leuprolide/kg à des rates, 4 semaines avant l'accouplement, a provoqué une interruption du cycle oestral et une diminution de la taille vaginale. On a également noté une réduction du poids des ovaires et de l'utérus. À des doses de 0,24 mg/kg et plus, le corps lutéal et le nombre de sites d'implantation étaient réduits après l'accouplement. Le nombre de foetus vivants était moindre chez les rates ayant reçu des doses de 2,4 mg/kg et plus.

Le développement des foetus ne présentait aucune anomalie.

Lors de l'étude périnatale, l'administration de la formulation de leuprolide à libération prolongée dans les rats avant la parturition à des doses atteignant 8 mg/kg a eu un effet sur le poids des organes sexuels, mais n'a eu d'effet indésirable ni sur les foetus ni sur le poids de leurs organes sexuels.

Des malformations fœtales majeures ont été observées dans les études de toxicologie du développement et de la reproduction chez le lapin après une administration unique d'une formulation mensuelle de leuprolide administrée le jour 6 de la gestation à des doses d'essai de 0,00024, 0,0024 et 0,024 mg/kg (environ 1/1500 à 1/15 la dose humaine basée sur la surface corporelle en utilisant une dose quotidienne estimée chez les animaux et les humains).

Puisqu'une formulation de dépôt a été utilisée dans l'étude, une exposition soutenue au leuprolide était attendue tout au long de la période d'organogenèse et jusqu'à la fin de la gestation. Une mortalité fœtale accrue et une diminution du poids fœtal avec les deux doses les plus élevées ont été observées.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr **CAMCEVI**[®]

émulsion injectable de leuprolide

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **CAMCEVI** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **CAMCEVI**.

Mises en garde et précautions importantes

CAMCEVI doit être prescrit par un médecin possédant de l'expérience avec l'utilisation de l'hormonothérapie dans le cancer de la prostate.

CAMCEVI pourrait causer :

- l'aggravation des symptômes du cancer de la prostate au début du traitement. CAMCEVI peut provoquer une augmentation des taux sanguins de testostérone au cours de la première semaine de traitement. Cela peut provoquer :
 - des douleurs osseuses, engourdissements, picotements, faiblesse musculaire;
 - urine sanglante;
 - blocage de vos voies urinaires ou de votre vessie;
 - pression sur votre moelle épinière (compression de la moelle épinière).
- **une apoplexie hypophysaire** (des saignements ou une baisse du débit sanguin à l'origine de la mort tissulaire de l'hypophyse).
- **de l'ostéoporose** (« amincissement des os »). Cela peut se produire dans les 2 semaines suivant la première dose, et certains dans la première heure. CAMCEVI peut augmenter votre risque d'ostéoporose et de fractures osseuses. Votre professionnel de la santé surveillera vos risques d'amincissement des os et de fractures osseuses pendant le traitement par CAMCEVI.

Voir le tableau **Effets secondaires graves et mesures à prendre**, ci-dessous, pour plus d'informations sur ces effets secondaires graves et sur d'autres.

Pour quoi CAMCEVI est-il utilisé?

CAMCEVI est utilisé pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer de la prostate avancé.

Comment CAMCEVI agit-il?

CAMCEVI fait partie d'une classe de médicaments appelé analogues de l'hormone libération des gonadotrophines (GnRH).

Le leuprolide, le médicament actif que renferme CAMCEVI, agit en bloquant l'action des androgènes (hormones comme la testostérone). Cela réduira ou arrêtera la croissance des cellules cancéreuses de la prostate, ce qui peut entraîner une réduction des symptômes liés à la maladie.

Quels sont les ingrédients dans CAMCEVI?

Ingrédients médicinaux : mésylate de leuprolide

Ingrédients non-médicinaux : N-méthylpyrrolidone; Poly (D,L-lactide).

CAMCEVI est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Émulsion à libération prolongée : 42 mg de leuprolide (sous forme de mésylate de leuprolide) en seringue préremplie.

Ne prenez pas CAMCEVI si :

- vous êtes allergique au mésylate de leuprolide ou à tout autre ingrédient de CAMCEVI
- vous avez eu une réaction allergique à CAMCEVI ou à d'autres médicaments comme CAMCEVI, y compris une réaction allergique grave (choc anaphylactique)
- vous êtes une femme
- vous êtes enceinte ou pourriez devenir enceinte. Le leuprolide peut provoquer une fausse couche ou peut nuire à un bébé à naître
- vous allaitez
- vous avez moins de 18 ans

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre CAMCEVI, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si :

- vous avez des antécédents d'obstruction des voies urinaires
- votre cancer s'est disséminé aux os de la colonne vertébrale (les vertèbres)
- vous avez des antécédents de compression de la moelle épinière
- vous présentez des facteurs de risque d'amincissement des os (ostéoporose), par exemple si vous :
 - avez des antécédents familiaux d'ostéoporose sévère
 - présentez une faible densité minérale osseuse
 - prenez un médicament susceptible de provoquer de l'ostéoporose (comme les corticostéroïdes ou les anticonvulsifs [antiépileptiques])
 - consommez de l'alcool ou du tabac
- vous êtes atteint d'une maladie du cœur ou d'un trouble cardiaque héréditaire qui s'appelle « syndrome du QT long »

Autres mises en garde à connaître :

CAMCEVI peut causer des effets secondaires graves, incluant :

- **Problèmes cardiovasculaires**, tel que : crise cardiaque, mort subite d'origine cardiaque (perte soudaine de la fonction cardiaque), accident vasculaire cérébral. Cela peut également provoquer des changements dans votre rythme cardiaque.
- **Hyperglycémie** (augmentation du taux de sucre dans le sang) et **diabète** (taux élevé de sucre dans le sang).
 - CAMCEVI peut augmenter votre glycémie. Cela peut augmenter votre risque de diabète ou aggraver les symptômes chez les patients diabétiques.
 - Si vous êtes diabétique, parlez-en à votre médecin avant le traitement avec CAMCEVI. Vous devrez peut-être tester votre glycémie plus fréquemment pendant le traitement.
 - Votre professionnel de la santé devra peut-être administrer ou changer votre médicament contre la glycémie. Cela aidera à contrôler votre taux de sucre dans le sang.

- **Anémie** (diminution du nombre de globules rouges).
 - CAMCEVI supprime la production de testostérone. Cela peut entraîner une diminution du nombre de globules rouges (anémie).
 - Si vous souffrez d'anémie, parlez-en à votre médecin avant le traitement par CAMCEVI.
- **Convulsions**
- **Pneumonie** (inflammation du tissu pulmonaire).

Veillez consulter le tableau « Effets secondaires graves et mesures à prendre » ci-dessous pour plus d'information sur ces effets secondaires graves et sur d'autres effets secondaires graves.

Hypogonadisme (production réduite d'hormones sexuelles)

Le traitement par CAMCEVI peut réduire la production d'hormones sexuelles mâles. Cela peut entraîner des effets secondaires tels qu'une perte de désir sexuel et une incapacité à maintenir une érection (impuissance).

La fertilité

Le traitement par CAMCEVI peut diminuer votre capacité à avoir des enfants. Parlez-en à votre médecin si cela vous inquiète.

Surveillance et tests de laboratoire

Votre professionnel de la santé surveillera et évaluera régulièrement votre état de santé pendant votre traitement par CAMCEVI. Cela peut inclure des analyses de sang, des analyses d'urine, des scintigraphies osseuses (telles qu'une échographie et/ou une tomographie par émission de positons) et un enregistrement ECG.

Conduire et utiliser des machines

CAMCEVI peut provoquer de la fatigue et des étourdissements. Avant de conduire ou d'effectuer des tâches nécessitant une attention particulière, attendez de savoir comment vous réagissez à CAMCEVI.

Mentionnez à votre professionnel de la santé de tous les médicaments que vous prenez, y compris les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits les médicaments alternatifs.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec CAMCEVI:

- les antiarythmiques (utilisés pour traiter le rythme cardiaque anormal), notamment : la quinidine, le disopyramide, l'amiodarone, le sotalol, le dofétilide, l'ibutilide, la dronédarone, la flécaïnide et la propafénone
- les antipsychotiques (utilisés pour traiter les troubles mentaux), notamment : la chlorpromazine
- les antidépresseurs (utilisés pour traiter la dépression), notamment : l'amitriptyline et la nortriptyline
- les opioïdes (utilisés pour traiter la douleur), notamment : la méthadone
- les antibiotiques (utilisés pour traiter une infection bactérienne, notamment : l'érythromycine, la clarithromycine, l'azithromycine et la moxifloxacine
- les antifongiques (utilisés pour traiter une infection fongique)
- les antipaludiques (utilisés pour traiter la paludisme), notamment : la quinine
- les médicaments appartenant à la classe que l'on appelle agonistes bêta 2 (utilisés pour traiter l'asthme), notamment : le salbutamol
- les médicaments appartenant à la classe que l'on appelle agonistes 5-HT₃ (utilisés pour traiter la nausée), notamment : l'ondansétron

Comment prendre CAMCEVI

CAMCEVI doit être administré par un professionnel de la santé dans un milieu de soins. CAMCEVI est administré par injection sous la peau par voie sous-cutanée.

Dose habituelle

42 mg une fois tous les 6 mois.

Surdosage

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de CAMCEVI, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée

Il est très important que vous respectiez tous les rendez-vous prévus avec votre médecin. Si vous manquez un rendez-vous et recevez l'injection quelques jours plus tard, cela ne devrait pas nuire aux bienfaits du traitement. Toutefois, vous devez suivre le calendrier d'administration de votre médicament pour que le traitement soit efficace.

Si vous manquez un rendez-vous pour recevoir votre dose de CAMCEVI, contactez votre professionnel de la santé dès que possible.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à CAMCEVI?

La liste suivante ne comporte pas tous les effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lors de votre traitement avec CAMCEVI. Si vous ressentez un effet secondaire non répertorié ci-après, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires sont :

- des bouffées de chaleur
- une réaction cutanée au site d'injection (ex. brûlure et picotement, douleur, rougeur, démangeaison et/ou gonflement)
- fatigue
- douleur dans les muscles, les ligaments, les tendons ou les os (douleur musculo-squelettique)
- douleur aux extrémités
- douleur articulaire
- se réveiller régulièrement la nuit pour uriner (nycturie)
- urgence mictionnelle
- vertiges
- infection des voies respiratoires supérieures (telle qu'un rhume)

Si l'un des symptômes ci-dessus vous affecte gravement, contactez votre professionnel de la santé.

CAMCEVI peut entraîner des résultats anormaux aux analyses de sang. Votre médecin décidera quand effectuer des analyses de sang et interprétera les résultats.

| Effets secondaires graves et mesures à prendre | | | |
|--|---|-------------------|---|
| Symptôme/Effet | Consultez votre professionnel de la santé | | Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement |
| | Seulement si l'effet est grave | Dans tous les cas | |
| PLUS COURANT | | | |
| Hypertension (pression artérielle élevée) : maux de tête sévères; saignement de nez; problèmes de vision; essoufflement; fatigue ou confusion; étourdissements ou évanouissement; douleur ou pression thoracique; gonflement des chevilles et des jambes; couleur bleuâtre des lèvres et de la peau; accélération du pouls ou palpitations cardiaques | | ✓ | |
| COURANT | | | |
| Ostéoporose (os minces et fragiles) : fractures; douleurs; maux de dos qui s'aggravent en se tenant debout ou en marchant | | ✓ | |
| Allongement de l'intervalle QT (trouble du rythme cardiaque) : battements cardiaques irréguliers; évanouissement, perte de conscience; crises d'épilepsie | | | ✓ |
| Hématome sous-dural (saignement dans le crâne) : maux de tête qui ne disparaissent pas; somnolence; confusion, changements de mémoire; problèmes de parole ou de langage; paralysie, perte de conscience | | | ✓ |
| Flambée tumorale (aggravation des symptômes du cancer de la prostate en début de traitement) : augmentation de la sévérité des effets secondaires ou de nouvelles douleurs après le début de l'hormonothérapie | | ✓ | |
| PEU COURANT | | | |
| Fibrillation atriale (fréquence cardiaque anormale qui est rapide et irrégulière) : sensations thoraciques inconfortables et conscience désagréable de votre rythme cardiaque; évanouissement; essoufflement; faiblesse | | | ✓ |

| Effets secondaires graves et mesures à prendre | | | |
|--|---|-------------------|---|
| Symptôme/Effet | Consultez votre professionnel de la santé | | Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement |
| | Seulement si l'effet est grave | Dans tous les cas | |
| Thrombose veineuse profonde (caillots sanguins à l'intérieur des veines profondes des jambes ou des bras) : gonflement; douleurs; apparence rouge de la jambe ou du bras et sensation de chaleur | | | ✓ |
| Diabète : soif excessive; miction excessive; faim excessive; perte de poids involontaire; plaies qui guérissent mal, infections | | ✓ | |
| Hyperglycémie (taux de sucre élevé dans le sang) : soif; miction fréquente; peau sèche; maux de tête; vision floue; fatigue | | ✓ | |
| Infarctus du myocarde (crise cardiaque) : douleur ou inconfort thoracique; pression ou douleur entre les omoplates, à la mâchoire, dans le bras gauche ou dans la partie supérieure de l'abdomen; essoufflement; étourdissements, vertige ou perte de conscience; fatigue; sueurs froides, peau moite; indigestion; anxiété soudaine; battements cardiaques irréguliers | | | ✓ |
| TRÈS PEU COURANT | | | |
| Apoplexie hypophysaire (saignement ou diminution du flux sanguin vers l'hypophyse) : maux de tête soudains; vomissements; changements visuels | | | ✓ |
| INCONNU | | | |
| Anémie (diminution du nombre de globules rouges) : fatigue, perte d'énergie; l'air pâle; essoufflement; faiblesse | | ✓ | |
| Convulsion : crises d'épilepsie; spasmes; tremblements ou crises | | | ✓ |
| Pneumonie (inflammation du tissu pulmonaire) : essoufflement; toux; fatigue; perte d'appétit; perte de poids involontaire | | | ✓ |

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionner dans le présent document ou

d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou
- Téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage

CAMCEVI sera géré et conservé par des professionnels de la santé. Les informations ci-dessous sur la façon de conserver CAMCEVI sont destinées à votre professionnel de la santé.

CAMCEVI doit être conservé à une température réfrigérée entre 2°C et 8°C (36°F et 46°F). Ne PAS congeler. Conservez-le dans son emballage d'origine et à l'abri de la lumière.

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

Pour en savoir davantage au sujet de CAMCEVI :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) ou en téléphonant Accord Healthcare Inc. au 1-866-296-0354.

Le présent dépliant a été rédigé par : Accord Healthcare Inc.

Dernière révision : le 12 novembre 2021