

ANHANG I
ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

CAMCEVI 21 mg Depot-Injektionssuspension

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Fertigspritze mit Depot-Injektionssuspension enthält Leuprorelin-Mesylat entsprechend 21 mg Leuprorelin (in einem injizierbaren Volumen von etwa 0,25 ml).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Depot-Injektionssuspension.

Fertigspritze mit gebrochen weißer bis blassgelber, viskoser, opalisierender Suspension.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

CAMCEVI wird angewendet zur Behandlung des hormonabhängigen fortgeschrittenen Prostatakarzinoms und zur Behandlung des lokalisierten Hochrisiko-Prostatakarzinoms und lokal fortgeschrittenen hormonabhängigen Prostatakarzinoms in Kombination mit Strahlentherapie.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene Prostatakarzinom-Patienten

Die Anwendung von CAMCEVI muss unter Aufsicht einer medizinischen Fachkraft erfolgen, die über entsprechende Erfahrung in der Überwachung des Ansprechens auf die Behandlung verfügt.

CAMCEVI 21 mg wird alle drei Monate als einmalige subkutane Injektion verabreicht. Die injizierte Suspension bildet ein festes Arzneimitteldepot, aus dem über einen Zeitraum von drei Monaten kontinuierlich Leuprorelin abgegeben wird.

In der Regel erfordert die Therapie des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms mit Leuprorelin eine langfristige Behandlung, die nicht abgebrochen werden sollte, wenn eine Remission oder Besserung eintritt.

Leuprorelin kann als neoadjuvante oder adjuvante Therapie in Kombination mit Strahlentherapie bei lokalisiertem Hochrisiko- und lokal fortgeschrittenem hormonabhängigem Prostatakarzinom angewendet werden.

Das Ansprechen auf Leuprorelin sollte mittels klinischer Parameter und durch Bestimmung des prostataspezifischen Antigens (PSA) im Serum überwacht werden. Klinische Studien haben gezeigt, dass die Testosteronspiegel im Serum in den ersten 3 Behandlungstagen bei den meisten nicht orchiectomierten Patienten ansteigen und dann innerhalb von 3 bis 4 Wochen unter die Kastrationsschwelle absinken. Nach Erreichen des Kastrationsbereichs bleiben die Testosteronspiegel in diesem Bereich, solange die Therapie mit Leuprorelin fortgesetzt wird.

(Testosteron-Durchbruchphänomen < 1 %). Bei einem scheinbar suboptimalen Ansprechen des Patienten sollte überprüft werden, ob der Testosteronspiegel im Serum den Kastrationsbereich erreicht hat oder auf diesem Niveau bleibt.

Bei nicht chirurgisch kastrierten Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, die einen Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH)-Agonisten wie Leuprorelin erhalten und für die Therapie mit Androgenbiosynthese-Inhibitoren oder Androgenrezeptor-Inhibitoren in Frage kommen, kann die Behandlung mit einem GnRH-Agonisten fortgesetzt werden.

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Nieren-/Leberfunktion

Es wurden keine klinischen Studien bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion durchgeführt.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von CAMCEVI wurde bei Kindern im Alter von 0 bis 18 Jahren nicht untersucht (siehe auch Abschnitt 4.3). Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

CAMCEVI darf nur von medizinischem Fachpersonal subkutan verabreicht werden, das mit der sachgemäßen Handhabung vertraut ist. Anweisungen zur Verabreichung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.6.

Eine intraarterielle oder intravenöse Injektion ist unbedingt zu vermeiden.

Wie bei anderen subkutan verabreichten Arzneimitteln sollte die Injektionsstelle regelmäßig gewechselt werden.

4.3 Gegenanzeigen

CAMCEVI ist bei Frauen und Kindern kontraindiziert.

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere GnRH-Agonisten oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Orchiektomierte Patienten (wie andere GnRH-Agonisten führt Leuprorelin im Falle einer chirurgischen Kastration nicht zu einem weiteren Absinken des Serumtestosterons).

Als alleinige Behandlung bei Prostatakarzinom-Patienten mit Rückenmarkskompression oder Anzeichen von Metastasen im Rückenmark (siehe auch Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine Androgenentzugstherapie kann das QT-Intervall verlängern.

Bei Patienten mit QT-Verlängerung in der Anamnese oder Risikofaktoren für eine QT-Verlängerung und bei Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel einnehmen, die das QT-Intervall verlängern können (siehe Abschnitt 4.5), sollten die Ärzte das Nutzen-Risiko-Verhältnis einschließlich des Potenzials für Torsade-de-Pointes-Tachykardie abwägen, bevor die Behandlung mit Leuprorelin begonnen wird. Eine regelmäßige Überwachung von EKG und Elektrolyten ist in Betracht zu ziehen.

Kardiovaskuläre Erkrankungen

Ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Myokardinfarkts, plötzlichen Herztod und Schlaganfalls wurde in Zusammenhang mit dem Einsatz von GnRH-Agonisten bei Männern

berichtet. Das Risiko erscheint, basierend auf den berichteten Odds Ratios, gering und sollte sorgsam zusammen mit kardiovaskulären Risikofaktoren abgewogen werden, wenn die Behandlung für einen Patienten mit Prostatakarzinom festgelegt wird. Patienten, die GnRH-Agonisten erhalten, sollten auf Anzeichen und Symptome der Entwicklung einer kardiovaskulären Erkrankung überwacht und gemäß der gültigen klinischen Praxis behandelt werden.

Vorübergehender Testosteronerhöhung

Wie andere GnRH-Agonisten führt Leuporelin in der ersten Behandlungswoche zu einem vorübergehenden Anstieg der Serumkonzentrationen von Testosteron, Dihydrotestosteron und der sauren Phosphatase. Dabei kann es zu einer Verschlechterung der Symptome oder zum Auftreten neuer Symptome kommen, wie Knochenschmerzen, Neuropathie, Hämaturie oder Obstruktion von Ureter oder Blasenaustritt (siehe Abschnitt 4.8). Diese Symptome klingen gewöhnlich bei Fortsetzung der Therapie wieder ab.

Die zusätzliche Gabe eines geeigneten Antiandrogens 3 Tage vor Beginn und in den ersten 2 bis 3 Wochen der Leuporelintherapie sollte in Betracht gezogen werden. Berichten zufolge sollen sich die Folgen eines initialen Anstiegs des Serumtestosterons dadurch verhindern lassen.

Nach einer chirurgischen Kastration bewirkt Leuporelin bei Männern kein weiteres Absinken des Serumtestosteronspiegels.

Knochendichte

In der Fachliteratur wird über eine Verminderung der Knochendichte bei Männern nach Orchiektomie oder nach Therapie mit GnRH-Agonisten berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Unter einer antiandrogenen Therapie besteht ein deutlich erhöhtes Risiko für osteoporosebedingte Frakturen. Hierzu liegen nur in begrenztem Umfang Daten vor. Durch Osteoporose bedingte Frakturen wurden nach 22 Monaten einer medikamentösen Androgenentzugstherapie bei 5 % der Patienten und nach einer 5 bis 10 Jahre dauernden Behandlung bei 4 % der Patienten beobachtet. Allgemein ist das Risiko osteoporosebedingter Frakturen höher als das Risiko pathologischer Frakturen.

Neben einem lang anhaltenden Testosteronmangel kann das Osteoporoserisiko auch durch fortgeschrittenes Alter, Rauchen, Alkoholkonsum, Adipositas und mangelnde Bewegung beeinflusst werden.

Hypophysenapoplex

Im Rahmen der Anwendungsbeobachtung wird über seltene Fälle eines Hypophysenapoplex (klinisches Syndrom infolge eines Hypophyseninfarkts) nach der Verabreichung von GnRH-Agonisten berichtet. In den meisten Fällen traten diese innerhalb von 2 Wochen nach der ersten Gabe, manchmal schon innerhalb der ersten Stunde auf. In diesen Fällen ging der Hypophysenapoplex mit plötzlich auftretenden Kopfschmerzen, Erbrechen, Veränderungen des Sehvermögens, Ophthalmoplegie, verändertem Geisteszustand und zuweilen mit Kreislaufzusammenbruch einher. Solche Fälle bedürfen einer sofortigen ärztlichen Versorgung.

Metabolische Veränderungen

Hyperglykämie und ein erhöhtes Risiko, Diabetes zu entwickeln, wurde bei Männern, die GnRH-Agonisten erhielten, berichtet. Hyperglykämie kann ein Zeichen für die Entwicklung von Diabetes mellitus oder die Verschlechterung der glykämischen Kontrolle bei Patienten mit Diabetes sein. Bei Patienten, die GnRH-Agonisten erhalten, sollte der Blutzucker und/oder das glykierte Hämoglobin (HbA1c) regelmäßig kontrolliert werden und die Patienten sollten gemäß der gültigen klinischen Praxis zur Behandlung von Hyperglykämie oder Diabetes behandelt werden. Zu den möglichen metabolischen Veränderungen, die im Zusammenhang mit GnRH-Agonisten auftreten können, zählt auch eine Fettlebererkrankung.

Konvulsionen

Berichte von Konvulsionen bei Patienten unter einer Therapie mit Leuprorelin mit oder ohne Vorgeschichte von prädisponierenden Faktoren wurden nach der Markteinführung beobachtet (Siehe Abschnitt 4.8). Konvulsionen sind gemäß der aktuellen klinischen Praxis zu behandeln.

Idiopathische intrakranielle Hypertension

Bei Patienten, die Leuprorelin erhalten, wurde über idiopathische intrakranielle Hypertonie (Pseudotumor cerebri) berichtet. Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer idiopathischen intrakraniellen Hypertonie, einschließlich starker oder wiederkehrender Kopfschmerzen, Sehstörungen und Tinnitus, hingewiesen werden. Wenn eine idiopathische intrakranielle Hypertonie auftritt, sollte ein Absetzen von Leuprorelin in Betracht gezogen werden.

Schwerwiegende unerwünschte Reaktionen der Haut

Im Zusammenhang mit der Behandlung mit Leuprorelin wurden schwerwiegende unerwünschte Reaktionen der Haut (SCAR) einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und Toxische epidermale Nekrolyse (TEN) berichtet, die lebensbedrohlich oder tödlich verlaufen können. Die Patienten sollten zum Zeitpunkt der Verschreibung über die Anzeichen und Symptome aufgeklärt und engmaschig auf schwerwiegende unerwünschte Reaktionen der Haut hin überwacht werden. Wenn Anzeichen und Symptome solcher Reaktionen auftreten, sollte Leuprorelin sofort abgesetzt und ggf. eine alternative Behandlung in Betracht gezogen werden.

Sonstige Ereignisse

Über Fälle von Ureterobstruktion und Rückenmarkskompression, die zu Lähmungserscheinungen mit oder ohne letale Komplikationen beitragen können, wurde im Zusammenhang mit GnRH-Agonisten berichtet. Bei Entstehung einer Rückenmarkskompression oder Nierenfunktionsstörung sollte die übliche Behandlung solcher Komplikationen eingeleitet werden.

Patienten mit vertebrealen und/oder Hirnmetastasen sowie Patienten mit einer Obstruktion im Bereich des Harntrakts sollten während der ersten Behandlungswochen engmaschig überwacht werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine pharmakokinetischen Wechselwirkungsstudien durchgeführt. Über Wechselwirkungen von Leuprorelin mit anderen Arzneimitteln liegen keine Berichte vor.

Da eine Androgenentzugstherapie das QT-Intervall verlängern kann, ist die gleichzeitige Anwendung von Leuprorelin und Arzneimitteln, für die bekannt ist, dass sie das QT-Intervall verlängern, oder Arzneimitteln, die *Torsade de Pointes* hervorrufen können – wie Antiarrhythmika der Klasse IA (z. B. Chinidin, Disopyramid) oder der Klasse III (z. B. Amiodaron, Sotalol, Dofetilid, Ibutilid), Methadon, Moxifloxacin, Antipsychotika etc. – sorgfältig abzuwägen (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

CAMCEVI ist bei Frauen kontraindiziert.

Basierend auf den Ergebnissen von Tierstudien und dem Wirkmechanismus ist davon auszugehen, dass Leuprorelin die Fruchtbarkeit von fortpflanzungsfähigen Männern beeinträchtigen kann (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Leuprorelin-haltige Arzneimittel können geringfügige Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Die Verabreichung dieses Arzneimittels kann Müdigkeit, Schwindel und Sehstörungen verursachen (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sollten angewiesen werden, bei Auftreten solcher Nebenwirkungen keine Fahrzeuge zu führen und keine Maschinen zu bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Unerwünschte Reaktionen von leuprorelinhaltigen Arzneimitteln sind hauptsächlich auf die spezifischen pharmakologischen Wirkungen von Leuprorelin zurückzuführen (Anstieg und Absinken bestimmter Hormonspiegel). Am Häufigsten wird über Hitzewallungen, Übelkeit, Unwohlsein und Müdigkeit sowie über vorübergehende lokale Reizung an der Injektionsstelle berichtet. Bei ca. 58 % der Patienten kommt es zu leichten bis mittelschweren Hitzewallungen.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Über die folgenden Nebenwirkungen wurden im Rahmen klinischer Studien mit leuprorelinhaltigen Injektionsarzneimitteln bei Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom berichtet. Die Häufigkeiten der Nebenwirkungen sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) und sehr selten ($< 1/10\,000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 1: Nebenwirkungen, die bei leuprorelinhaltigen Injektionsarzneimitteln berichtet wurden

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Häufig	Nasopharyngitis
Gelegentlich	Harnwegsinfektion, lokale Infektion der Haut
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Häufig	Hämatologische Veränderungen, Anämie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Gelegentlich	Verschlechterung eines Diabetes mellitus
Psychiatrische Erkrankungen	
Gelegentlich	abnorme Träume, Depression, verminderte Libido
Erkrankungen des Nervensystems	
Gelegentlich	Schwindel, Kopfschmerzen, Hypoästhesie, Schlaflosigkeit, Geschmacksveränderungen, Geruchsveränderungen, Vertigo
Selten	Anorme unwillkürliche Bewegungen
Nicht bekannt	Idiopathische intrakranielle Hypertonie (Pseudotumor cerebri) (siehe Abschnitt 4.4)
Herzerkrankungen	
Gelegentlich	QT- Verlängerung (siehe Abschnitt 4.4 und 4.5), Myokardinfarkt (siehe Abschnitt 4.4)
Gefäßerkrankungen	
Sehr häufig	Hitzewallungen
Gelegentlich	Hypertonie, Hypotonie
Selten	Synkope, Kollaps

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Gelegentlich	Rhinorrhoe, Dyspnoe
Nicht bekannt	Interstitielle Lungenerkrankung
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Häufig	Übelkeit, Diarrhö, Gastroenteritis/Kolitis
Gelegentlich	Obstipation, Mundtrockenheit, Dyspepsie, Erbrechen
Selten	Flatulenz, Aufstoßen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	
Sehr häufig	Ekchymosen, Erythem
Häufig	Juckreiz, Nachtschweiß
Gelegentlich	Feuchtkalte Haut, vermehrtes Schwitzen
Selten	Alopezie, Hautausschlag
Nicht bekannt	Stevens-Johnson-Syndrom/Toxische epidermale Nekrolyse (SJS/TEN) (siehe Abschnitt 4.4), Toxischer Hautausschlag, Erythema multiforme
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Häufig	Arthralgie, Schmerzen in den Extremitäten, Myalgie, Rigor, Schwäche
Gelegentlich	Rückenschmerzen, Muskelkrämpfe
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Häufig	Seltenes Wasserlassen, Miktionschwierigkeiten, Dysurie, Nykturie, Oligurie
Gelegentlich	Blasenspasmus, Hämaturie, erhöhte Harnfrequenz, Harnretention
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Häufig	Schmerzempfindlichkeit der Brust, Hodenatrophie, Hodenschmerzen, Unfruchtbarkeit, Brusthypertrophie, erektile Dysfunktion, verringerte Penisgröße
Gelegentlich	Gynäkomastie, Impotenz, Hodenerkrankung
Selten	Brustschmerz
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig	Müdigkeit, Brennen an der Injektionsstelle, Parästhesie an der Injektionsstelle
Häufig	Unwohlsein, Schmerzen an der Injektionsstelle, Bluterguss an der Injektionsstelle, Brennen an der Injektionsstelle
Gelegentlich	Juckreiz an der Injektionsstelle, Verhärtung an der Injektionsstelle, Lethargie, Schmerzen, Fieber
Selten	Ulzeration an der Injektionsstelle
Sehr selten	Nekrose an der Injektionsstelle
Untersuchungen	
Häufig	Erhöhung der Kreatininphosphokinase im Blut, Verlängerung der Gerinnungszeit

Gelegentlich	Erhöhung der Alaninaminotransferase, Erhöhung der Bluttriglyceride, Verlängerung der Prothrombinzeit, Gewichtszunahme
--------------	---

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Zu anderen unerwünschten Ereignissen, über die im Zusammenhang mit einer Behandlung mit Leuprorelin gewöhnlich berichtet wird, gehören periphere Ödeme, Lungenembolie, Palpitationen, Myalgie, veränderte Hautsensibilität, Muskelschwäche, Schüttelfrost, Hautausschlag, Gedächtnisverlust und Sehstörungen. In dieser Präparategruppe wurde nach Langzeitanwendung eine Muskelatrophie beobachtet. In seltenen Fällen wurde nach Verabreichung von kurz- und langwirksamen GnRH-Agonisten über einen Infarkt einer bereits bestehenden Hypophysenapoplexie berichtet. Es wurden seltene Fälle von Thrombozytopenie und Leukopenie berichtet. Über Veränderungen der Glucosetoleranz wurde berichtet.

Nach Verabreichung von GnRH-Analoga wurde über Konvulsionen berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Die nach Injektion von leuprorelinhaltigen Arzneimitteln berichteten unerwünschten Ereignisse am Verabreichungsort entsprechen den im Zusammenhang mit ähnlichen subkutan injizierten Präparaten beschriebenen unerwünschten Ereignisse. Im Allgemeinen werden diese lokal begrenzten unerwünschten Ereignisse nach subkutanen Injektionen als leicht und kurzzeitig beschrieben.

In seltenen Fällen wurde nach Verabreichung von GnRH-Analoga über anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen berichtet.

Veränderungen der Knochendichte

In der Fachliteratur wird über eine Verminderung der Knochendichte bei Männern infolge einer Orchiektomie oder einer Behandlung mit einem GnRH-Analagon berichtet. Daher ist unter einer Langzeittherapie mit Leuprorelin mit einer Verstärkung von Osteoporosesymptomen zu rechnen. Bezüglich des erhöhten Frakturrisikos infolge einer Osteoporose siehe Abschnitt 4.4.

Verschlechterung der Zeichen und Symptome der Erkrankung

In den ersten Wochen einer Behandlung mit Leuprorelin kann es zu einer Verschlechterung der Zeichen und Symptome der Erkrankung kommen. Wenn sich Erkrankungen wie Wirbelsäulenmetastasen und/oder Harnwegsobstruktion oder Hämaturie verschlechtern, können neurologische Probleme wie Schwäche und/oder Parästhesie der unteren Extremitäten oder Verschlechterung der Harnwegs Symptome auftreten.

Klinische Erfahrung zur lokalen Hautverträglichkeit von CAMCEVI

Die lokale Hautverträglichkeit von CAMCEVI 21 mg wurde in der Hauptstudie FP01C-17-001 anhand von vier Aspekten bewertet: Juckreiz, Erythem, Brennen und Stechen. Von den 144 Patienten, die CAMCEVI 21 mg als subkutane Injektion erhielten, wiesen die meisten nach der Injektion keine bis leichte Hautreizungen auf. Die berichteten lokalen Ereignisse waren allgemein leicht und klangen ab.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Leuporelin hat kein Missbrauchspotenzial, und eine absichtliche Überdosierung ist unwahrscheinlich. Es liegen keine Berichte über Missbrauch oder Überdosierung von Leuporelin in der klinischen Praxis vor. Sollte es dennoch zu einer Überdosierung kommen, sind die Beobachtung des Patienten und eine supportive symptomatische Therapie zu empfehlen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Endokrine Therapie, Gonadotropin-Releasing-Hormon-Analoga; ATC-Code: L02AE02

Wirkmechanismus

Leuporelin-Mesylat ist ein synthetischer Nonapeptidagonist des natürlich vorkommenden GnRH, das bei kontinuierlicher Gabe die Gonadotropin-Sekretion der Hypophyse hemmt und beim Mann die testikuläre Steroidbildung supprimiert. Diese Wirkung ist nach Beendigung der Arzneytherapie reversibel. Allerdings übt der Agonist eine stärkere Wirkung aus als das natürliche Hormon, und die Zeitspanne bis zur Erholung der Testosteronspiegel kann von Patient zu Patient verschieden sein.

Pharmakodynamische Wirkungen

Die Verabreichung von Leuporelin bewirkt zunächst einen Anstieg der Konzentration des luteinisierenden Hormons (LH) und des follikelstimulierenden Hormons (FSH) im Blutkreislauf, was beim Mann zu einer vorübergehenden Erhöhung der Blutspiegel der in den Gonaden produzierten Steroide Testosteron und Dihydrotestosteron führt. Bei kontinuierlicher Gabe von Leuporelin kommt es zu einem Absinken der LH- und FSH-Konzentrationen. Beim Mann sinkt der Testosteronspiegel unter die Kastrationsschwelle (≤ 50 ng/dl) ab.

Nach der ersten Dosis von Leuporelin stiegen die mittleren Serum-Testosteronspiegel vorübergehend an, sanken dann innerhalb von 3 bis 4 Wochen unter die Kastrationsschwelle (≤ 50 ng/dl) ab und blieben bei 3-monatlicher Verabreichung des Arzneimittels unterhalb der Kastrationsschwelle (siehe Abbildung 1 unten).

Langzeitstudien mit Leuporelin haben gezeigt, dass die Testosteronkonzentrationen bei kontinuierlicher Therapie bis zu 7 Jahre lang (wahrscheinlich zeitlich unbegrenzt) unterhalb des Kastrationsspiegels bleiben.

Die Tumorgöße wurde während dieser klinischen Versuche nicht direkt gemessen, mit einem Absinken des mittleren PSA-Spiegels unter Leuporelin um 96,7 % bestand jedoch indirekt eine positive Wirkung auf den Tumor.

In einer randomisierten klinischen Phase-III-Studie mit 970 Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom (hauptsächlich T2c- bis T4-Patienten, einige T1c- bis T2b-Patienten mit regionären Lymphknotenmetastasen) erhielten 483 Patienten eine Kurzzeit-Androgenentzugstherapie (6 Monate) in Kombination mit Strahlentherapie und 487 Patienten eine Langzeittherapie (3 Jahre). In einer Analyse auf Nichtunterlegenheit wurde die begleitende und adjuvante Kurzzeithormontherapie mit GnRH-Agonisten (Triptorelin und Goserelin) mit der Langzeithormontherapie verglichen. Die Gesamtsterblichkeit nach 5 Jahren betrug 19,0 % in der Gruppe, die Kurzzeittherapie erhielt, bzw. 15,2 % in der Gruppe, die Langzeittherapie erhielt. Die beobachtete Hazard-Ratio (HR) von 1,42 mit einem oberen einseitigen 95,71%-KI von 1,79 oder einem zweiseitigen 95,71%-KI von 1,09; 1,85 ($p = 0,65$ für Nichtunterlegenheit)

zeigt, dass die Kombination von Strahlentherapie mit Androgenentzugstherapie über 6 Monate bezüglich des Überlebens gegenüber der Strahlentherapie in Kombination mit Androgenentzugstherapie über 3 Jahre unterlegen ist. Die Gesamtüberlebensrate nach 5 Jahren bei Langzeitbehandlung betrug 84,8 % bzw. bei Kurzzeitbehandlung 81,0 %. Die Lebensqualität, erfasst nach QLQ-C30, zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen ($p = 0,37$). Die Ergebnisse gehen überwiegend auf die Patientenpopulation mit lokal fortgeschrittenen Tumoren zurück.

Der Nachweis für den Einsatz bei lokalisiertem Hochrisiko-Prostatakarzinom beruht auf veröffentlichten Studien zur Strahlentherapie in Kombination mit GnRH-Analoga einschließlich Leuprorelin. Es wurden klinische Daten aus fünf veröffentlichten Studien (EORTC 22863, RTOG 85-31, RTOG 92-02, RTOG 8610 und D'Amico et al., JAMA, 2004) analysiert, die alle einen Vorteil der Kombination von GnRH-Analoga mit Strahlentherapie zeigen. Eine klare Differenzierung zwischen den entsprechenden Studienpopulationen für die Indikationen des lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms und des lokalen Hochrisiko-Prostatakarzinom war in den veröffentlichten Studien nicht möglich.

Klinische Daten haben gezeigt, dass eine Strahlentherapie gefolgt von 3 Jahren Androgenentzugstherapie gegenüber einer Strahlentherapie gefolgt von 6 Monaten Androgenentzugstherapie vorzuziehen ist.

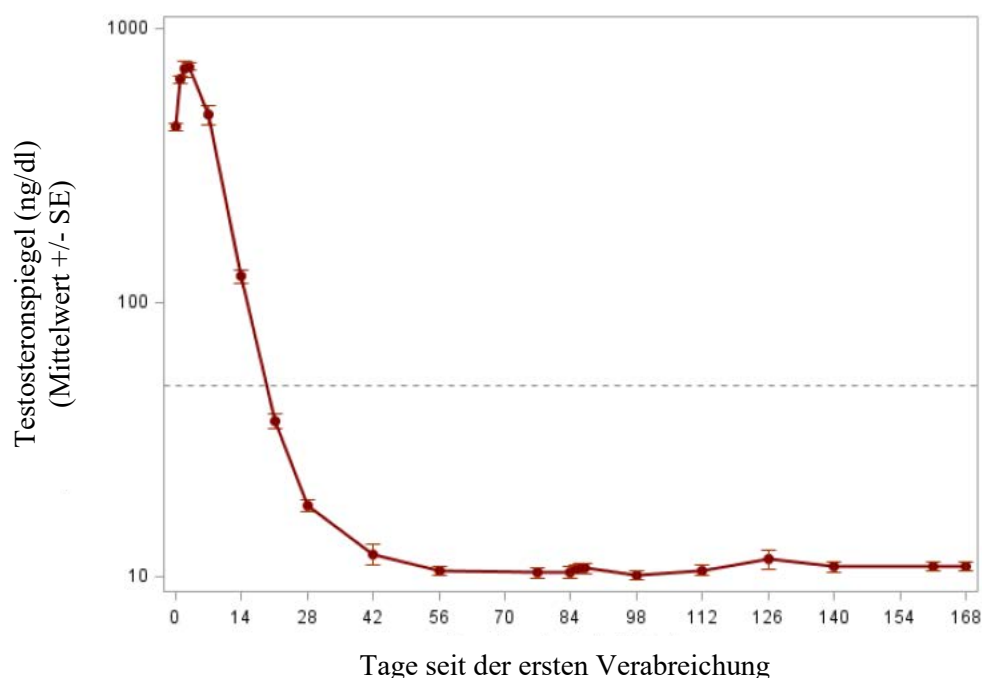
Die in medizinischen Leitlinien empfohlene Dauer der Androgenentzugstherapie für T3- bis T4-Patienten, die eine Strahlentherapie erhalten, beträgt 2 bis 3 Jahre.

Klinische Erfahrung mit der Wirksamkeit von CAMCEVI 21 mg

An der 24-wöchigen multizentrischen, einarmigen, offenen Phase-III-Studie mit Leuprorelin nahmen 144 männliche Patienten mit lokalisiertem Hochrisiko-Prostatakarzinom oder lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom teil, bei denen eine Androgenentzugstherapie erforderlich war. Die Wirksamkeit des Arzneimittels (zwei Dosen, die im Abstand von 12 Wochen verabreicht wurden) wurde anhand des Prozentsatzes der Probanden mit auf Kastrationsniveau supprimierten Serum-Testosteronspiegeln, der Auswirkungen auf die LH-Serumkonzentrationen als Maß für die Kontrolle des Testosteronspiegels sowie der Auswirkungen auf den PSA-Serumspiegel beurteilt.

Der Anteil der Patienten mit Serum-Testosteronspiegeln unterhalb der Kastrationsschwelle (≤ 50 ng/dl) lag an Tag 28 bei 98,6 % (141 von 143 Patienten; Intent-to-treat-Population) bzw. 98,5 % (130 von 132 Patienten; Per-Protokoll-Population) (Abbildung 1).

Abbildung 1: Mittlerer Serum-Testosteronspiegel unter CAMCEVI 21 mg im Zeitverlauf (n = 132; Per-Protokoll-Population)



Die gepunktete Linie zeigt das Kastrationsniveau (50 ng/dl) des Serumtestosterons an.

Die mittleren LH-Serumkonzentrationen sanken nach der ersten Injektion signifikant ab, und dieser Effekt blieb bis zum Ende der Studie erhalten (Reduktion von 97 % gegenüber dem Ausgangswert [Tag 168]). Die TumorgroÙe wurde während dieser Studie nicht direkt gemessen. Es kann jedoch von einer indirekten positiven Wirkung von Leuporelin auf den Tumor ausgegangen werden, da nach Injektion des Arzneimittels ein signifikantes Absinken der mittleren PSA-Werte zu beobachten war (der mittlere Ausgangswert von 35,9 ng/ml sank auf einen mittleren Wert von 1,2 ng/ml [Per-Protokoll-Population] an Tag 168).

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für das Referenzarzneimittel, das Leuporelin enthält, eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen im Anwendungsgebiet Prostatakarzinom gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

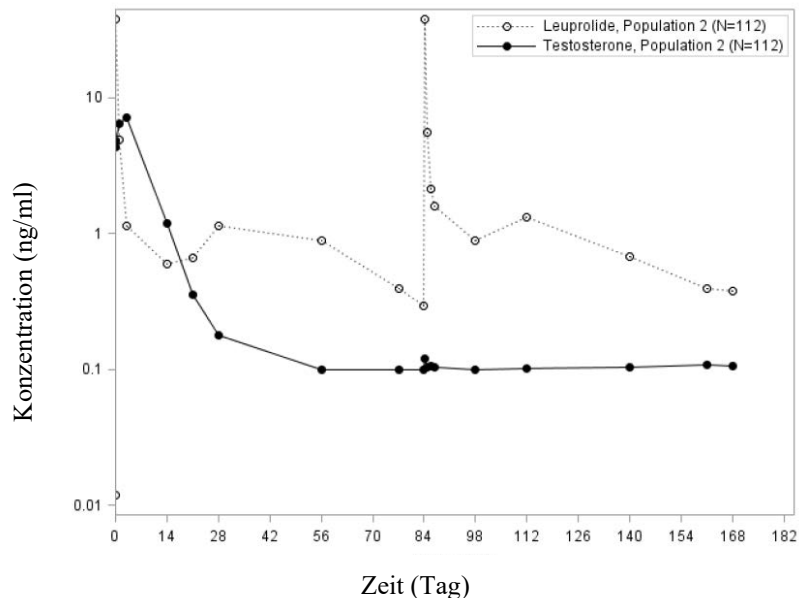
Resorption

Nach der ersten und zweiten Dosis CAMCEVI 21 mg war ein initialer schneller Anstieg der Serum-Leuporelinkonzentrationen zu beobachten, auf den ein rasches Absinken in den ersten drei Tagen nach der Verabreichung folgte: Nach einer initialen „Burst“-Phase mit mittleren Serum-Leuporelinkonzentrationen von 37,8 und 37,7 ng/ml etwa 4,0 bzw. 4,0 Stunden nach der Verabreichung blieben die mittleren Serum-Leuporelinkonzentrationen während jedes 12-wöchigen Dosierungsintervalls relativ konstant, während Leuporelin ab dem dritten Tag nach der Gabe während des 12-wöchigen (ca. 3 Monate) Dosierungsintervalls kontinuierlich mit gleichbleibenden Serumkonzentrationen („Plateauphase“) freigesetzt wurde (mittlere Konzentration: 0,30 bis 1,59 ng/ml). Anzeichen für eine signifikante Akkumulation nach wiederholter Gabe von Leuporelin in Dosierungsintervallen von 12 Wochen sind nicht zu erkennen.

Auf den anfänglichen akuten Anstieg der Leuprorelinkonzentrationen nach der Verabreichung von CAMCEVI 21 mg folgte ein rasches Absinken auf Steady-State-Niveau.

Das pharmakokinetische/pharmakodynamische Profil (gemäß Serum-Testosteronspiegel) von Leuprorelin im Vergleich zu den nach der initialen Injektion von CAMCEVI 21 mg (erste Dosis) und nach 12 Wochen (zweite Dosis) beobachteten Serum-Testosteronspiegeln ist in Abbildung 2 (Studie FP01C-17-001; Teil II) dargestellt.

Abbildung 2: Pharmakokinetisches/pharmakodynamisches Ansprechen auf CAMCEVI 21 mg



Verteilung

Bei gesunden männlichen Probanden betrug das mittlere Steady-State-Verteilungsvolumen von Leuprorelin nach einem intravenösen Bolus 27 Liter. *In-vitro* lag die Bindung an humane Plasmaproteine zwischen 43 % und 49 %.

Biotransformation

Es wurden keine Studien zur Biotransformation von Leuprorelin durchgeführt.

Elimination

Bei gesunden männlichen Probanden ergab die intravenösen Bolusinjektion von 1 mg Leuprorelin eine mittlere systemische Clearance von 8,34 l/h, mit einer terminalen Eliminationshalbwertszeit von ca. 3 Stunden auf der Grundlage eines Zwei-Kompartiment-Modells.

Es wurden keine Studien zur Ausscheidung von Leuprorelin durchgeführt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In präklinischen Studien mit Leuprorelin waren bei beiden Geschlechtern Wirkungen auf das Fortpflanzungssystem zu beobachten, die aufgrund der bekannten pharmakologischen Wirkungen dieser Substanz zu erwarten waren. Diese Wirkungen erwiesen sich nach Beendigung der Behandlung und nach einer entsprechenden Regenerationsphase als reversibel. Leuprorelin zeigte keine teratogene Wirkung. Entsprechend den pharmakologischen Wirkungen

von Leuporelin auf das Fortpflanzungssystem war beim Kaninchen eine Embryotoxizität/Letalität zu verzeichnen.

In Übereinstimmung mit den GnRH-agonistischen Wirkungen von Leuporelin wurden im Hypophysenvorderlappen von Ratten Hyperplasie und Adenome beobachtet.

Kanzerogenitätsstudien wurden über einen Zeitraum von 24 Monaten an Ratten und Mäusen durchgeführt. Bei Ratten war nach subkutaner Gabe von Dosen von 0,6 bis 4 mg/kg/Tag eine dosisabhängige Zunahme der Hypophysenapoplexie zu beobachten. Bei Mäusen war hingegen kein solcher Effekt zu erkennen.

In einer Reihe von *In-vitro*- und *In-vivo*-Versuchen erwies sich Leuporelin nicht als mutagen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Poly(lactid-co-glycolid)
N-Methylpyrrolidon

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nach dem Herausnehmen aus dem Kühlschrank kann dieses Produkt in der Originalverpackung bei Raumtemperatur (unter 25 °C) bis zu acht Wochen lang aufbewahrt werden; entsorgen Sie es, wenn es nicht innerhalb von acht Wochen verbraucht wird.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Eine Packung enthält: 1 Fertigspritze (Cycloolefin-Copolymer, mit grauer Brombutyl-Elastomer-Kanülenschutzkappe, Kolben und Fingergriff), 1 sterile Sicherheitskanüle (18G, 5/8 Zoll).

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

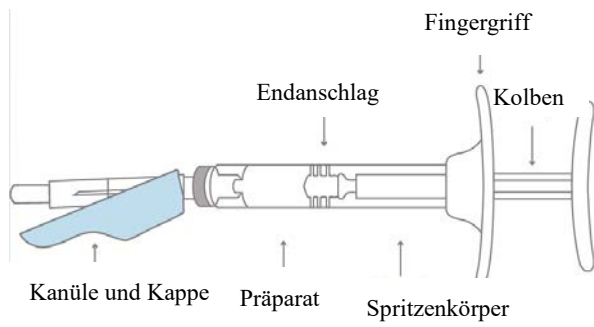
Befolgen Sie die Anweisungen, um CAMCEVI vor der Verabreichung richtig vorzubereiten.

Wichtig: CAMCEVI vor der Anwendung auf Raumtemperatur (15 °C bis 25 °C) anwärmen lassen. Während der Verabreichung wird das Tragen von Handschuhen empfohlen.

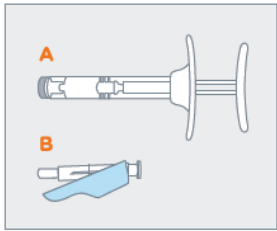
CAMCEVI enthält:

- Eine Blisterpackung enthält eine sterile Fertigspritze
- Eine sterile Sicherheitskanüle

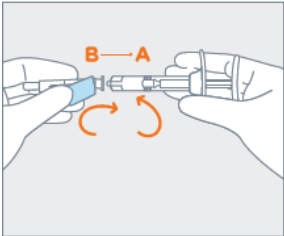
Zusammengesetzte Fertigspritze:



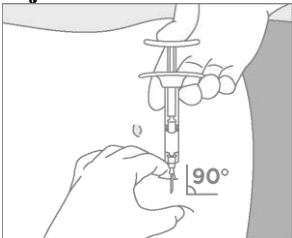
Schritt 1 - Vorbereitung des Arzneimittels:

	Auf Raumtemperatur erwärmen lassen und Inhalt prüfen • CAMCEVI aus dem Kühlschrank nehmen. • CAMCEVI vor der Anwendung auf Raumtemperatur (15 °C bis 25 °C) anwärmen lassen. Dies dauert etwa 15 bis 20 Minuten. • Den Umkarton auf einer flachen, sauberen, trockenen Oberfläche öffnen und die Blisterpackung und den Beutel entnehmen. Die CAMCEVI Fertigspritze (A) aus der Blisterpackung entnehmen. Die Sicherheitskanüle (B) aus dem Beutel entnehmen. Inhalt der Packung prüfen. Nicht verwenden, wenn eine der Komponenten beschädigt ist. • Verfalldatum der Spritze prüfen. Nicht verwenden, wenn das Verfalldatum überschritten ist. • Das Arzneimittel vor der Anwendung visuell prüfen. Die Fertigspritze sollte eine gebrochen weiße bis blassgelbe, viskose, opalisierende Suspension enthalten. Nicht verwenden, wenn im Spritzenkörper Fremdpartikel erkennbar sind.
---	--

Schritt 2 - Zusammensetzen der Spritze:

Kanüle anbringen 	• Die graue Schutzkappe von der Spritze (A) entfernen. • Die Kanüle (B) am Ende der Spritze (A) anbringen, indem man sie aufdrückt und etwa eine Dreivierteldrehung im Uhrzeigersinn dreht, bis die Nadel fest sitzt. Nicht überdrehen. Falls die CAMCEVI-Fertigspritze bzw. Nadel durch Überdrehen der Kanüle zerbricht, die Spritze entsorgen.
--	--

Schritt 3 - Verabreichung:

Injektionsstelle vorbereiten  Injektion verabreichen 	• Eine Injektionsstelle im oberen oder mittleren Bauchbereich wählen, an der ausreichend weiches oder loses Unterhautgewebe vorhanden ist. Die Injektionsstelle sollte regelmäßig gewechselt werden. • Injektionsstelle mit einem Alkoholtupfer abwischen. NICHT in Bereiche mit grobem oder fibrösem Unterhautgewebe oder an Stellen injizieren, die Reibung oder Druck ausgesetzt sind (z. B. durch einen Gürtel oder einen Kleidungsbund). • Die Schutzkappe von der Kanüle (B) abziehen. Die Haut um die Injektionsstelle mit einer Hand zu einer Falte zusammendrücken. Kanüle im Winkel von 90° einstechen und dann die Hautfalte loslassen. • Den gesamten Inhalt der Spritze in einer langsamen, gleichmäßigen Bewegung injizieren, dann die Kanüle im gleichen 90°-Winkel wie beim Einstechen herausziehen. Eine intraarterielle oder intravenöse Injektion ist unbedingt zu vermeiden.
---	---

Schritt 4 - Kanüle und Fertigspritze entsorgen

Nadelschutz <table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="204 1272 499 1344">Daumen-Aktivierung</th><th data-bbox="499 1272 810 1344">Oberflächen-Aktivierung</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="204 1344 499 1485">  </td><td data-bbox="499 1344 810 1485">  </td></tr> <tr> <td data-bbox="204 1485 499 1675">  </td><td data-bbox="499 1485 810 1675">  </td></tr> </tbody> </table>	Daumen-Aktivierung	Oberflächen-Aktivierung					• Sofort nach dem Zurückziehen der Kanüle, den Sicherheitsschutz mit einem Finger/Daumen oder einer flachen Oberfläche aktivieren und drücken, bis dieser die Nadelspitze vollständig bedeckt und einrastet. • Ein hörbares und fühlbares "Klicken" bestätigt die gesicherte Position. Prüfen Sie, ob die Sicherheitsabdeckung vollständig eingerastet ist. Die benutzte Spritze mit aufgesetztem Kanülenschutz in einem geeigneten stichfesten Abfallbehälter entsorgen. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.
Daumen-Aktivierung	Oberflächen-Aktivierung						
							
							

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/22/1647/002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 24. Mai 2022

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

CAMCEVI 42 mg Depot-Injektionssuspension

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Fertigspritze mit Depot-Injektionssuspension enthält Leuprorelin-Mesylat entsprechend 42 mg Leuprorelin (in einem injizierbaren Volumen von etwa 0,33 ml).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Depot-Injektionssuspension.

Fertigspritze mit gebrochen weißer bis blassgelber, viskoser, opalisierender Suspension.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

CAMCEVI wird angewendet zur Behandlung des hormonabhängigen fortgeschrittenen Prostatakarzinoms und zur Behandlung des lokalisierten Hochrisiko-Prostatakarzinoms und lokal fortgeschrittenen hormonabhängigen Prostatakarzinoms in Kombination mit Strahlentherapie.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene Prostatakarzinom-Patienten

Die Anwendung von CAMCEVI muss unter Aufsicht einer medizinischen Fachkraft erfolgen, die über entsprechende Erfahrung in der Überwachung des Ansprechens auf die Behandlung verfügt.

CAMCEVI wird alle 6 Monate als einmalige subkutane Injektion verabreicht. Die injizierte Suspension bildet ein festes Arzneimitteldepot, aus dem über einen Zeitraum von sechs Monaten kontinuierlich Leuprorelin abgegeben wird.

In der Regel erfordert die Therapie des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms mit Leuprorelin eine langfristige Behandlung, die nicht abgebrochen werden sollte, wenn eine Remission oder Besserung eintritt.

Leuprorelin kann als neoadjuvante oder adjuvante Therapie in Kombination mit Strahlentherapie bei lokalisiertem Hochrisiko- und lokal fortgeschrittenem hormonabhängigem Prostatakarzinom angewendet werden.

Das Ansprechen auf Leuprorelin sollte mittels klinischer Parameter und durch Bestimmung des prostataspezifischen Antigens (PSA) im Serum überwacht werden. Klinische Studien haben gezeigt, dass die Testosteronspiegel im Serum in den ersten 3 Behandlungstagen bei den meisten nicht orchiectomierten Patienten ansteigen und dann innerhalb von 3 bis 4 Wochen unter die Kastrationsschwelle absinken. Nach Erreichen des Kastrationsbereichs bleiben die Testosteronspiegel in diesem Bereich, solange die Therapie mit Leuprorelin fortgesetzt wird.

(Testosteron-Durchbruchphänomen < 1 %). Bei einem scheinbar suboptimalen Ansprechen des Patienten sollte überprüft werden, ob der Testosteronspiegel im Serum den Kastrationsbereich erreicht hat oder auf diesem Niveau bleibt.

Bei nicht chirurgisch kastrierten Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, die einen Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH)-Agonisten wie Leuprorelin erhalten und für die Therapie mit Androgenbiosynthese-Inhibitoren oder Androgenrezeptor-Inhibitoren in Frage kommen, kann die Behandlung mit einem GnRH-Agonisten fortgesetzt werden.

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Nieren-/Leberfunktion

Es wurden keine klinischen Studien bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion durchgeführt.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von CAMCEVI wurde bei Kindern im Alter von 0 bis 18 Jahren nicht untersucht (siehe auch Abschnitt 4.3). Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

CAMCEVI darf nur von medizinischem Fachpersonal subkutan verabreicht werden, das mit der sachgemäßen Handhabung vertraut ist. Anweisungen zur Verabreichung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.6.

Eine intraarterielle oder intravenöse Injektion ist unbedingt zu vermeiden.

Wie bei anderen subkutan verabreichten Arzneimitteln sollte die Injektionsstelle regelmäßig gewechselt werden.

4.3 Gegenanzeigen

CAMCEVI ist bei Frauen und Kindern kontraindiziert.

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere GnRH-Agonisten oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Orchiektomierte Patienten (wie andere GnRH-Agonisten führt Leuprorelin im Falle einer chirurgischen Kastration nicht zu einem weiteren Absinken des Serumtestosterons).

Als alleinige Behandlung bei Prostatakarzinom-Patienten mit Rückenmarkskompression oder Anzeichen von Metastasen im Rückenmark (siehe auch Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine Androgenentzugstherapie kann das QT-Intervall verlängern.

Bei Patienten mit QT-Verlängerung in der Anamnese oder Risikofaktoren für eine QT-Verlängerung und bei Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel einnehmen, die das QT-Intervall verlängern können (siehe Abschnitt 4.5), sollten die Ärzte das Nutzen-Risiko-Verhältnis einschließlich des Potenzials für Torsade-de-Pointes-Tachykardie abwägen, bevor die Behandlung mit Leuprorelin begonnen wird. Eine regelmäßige Überwachung von EKG und Elektrolyten ist in Betracht zu ziehen.

Kardiovaskuläre Erkrankungen

Ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Myokardinfarkts, plötzlichen Herztod und Schlaganfalls wurde in Zusammenhang mit dem Einsatz von GnRH-Agonisten bei Männern

berichtet. Das Risiko erscheint, basierend auf den berichteten Odds Ratios, gering und sollte sorgsam zusammen mit kardiovaskulären Risikofaktoren abgewogen werden, wenn die Behandlung für einen Patienten mit Prostatakarzinom festgelegt wird. Patienten, die GnRH-Agonisten erhalten, sollten auf Anzeichen und Symptome der Entwicklung einer kardiovaskulären Erkrankung überwacht und gemäß der gültigen klinischen Praxis behandelt werden.

Vorübergehender Testosteronerhöhung

Wie andere GnRH-Agonisten führt Leuporelin in der ersten Behandlungswoche zu einem vorübergehenden Anstieg der Serumkonzentrationen von Testosteron, Dihydrotestosteron und der sauren Phosphatase. Dabei kann es zu einer Verschlechterung der Symptome oder zum Auftreten neuer Symptome kommen, wie Knochenschmerzen, Neuropathie, Hämaturie oder Obstruktion von Ureter oder Blasenaustritt (siehe Abschnitt 4.8). Diese Symptome klingen gewöhnlich bei Fortsetzung der Therapie wieder ab.

Die zusätzliche Gabe eines geeigneten Antiandrogens 3 Tage vor Beginn und in den ersten 2 bis 3 Wochen der Leuporelintherapie sollte in Betracht gezogen werden. Berichten zufolge sollen sich die Folgen eines initialen Anstiegs des Serumtestosterons dadurch verhindern lassen.

Nach einer chirurgischen Kastration bewirkt Leuporelin bei Männern kein weiteres Absinken des Serumtestosteronspiegels.

Knochendichte

In der Fachliteratur wird über eine Verminderung der Knochendichte bei Männern nach Orchiektomie oder nach Therapie mit GnRH-Agonisten berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Unter einer antiandrogenen Therapie besteht ein deutlich erhöhtes Risiko für osteoporosebedingte Frakturen. Hierzu liegen nur in begrenztem Umfang Daten vor. Durch Osteoporose bedingte Frakturen wurden nach 22 Monaten einer medikamentösen Androgenentzugstherapie bei 5 % der Patienten und nach einer 5 bis 10 Jahre dauernden Behandlung bei 4 % der Patienten beobachtet. Allgemein ist das Risiko osteoporosebedingter Frakturen höher als das Risiko pathologischer Frakturen.

Neben einem lang anhaltenden Testosteronmangel kann das Osteoporoserisiko auch durch fortgeschrittenes Alter, Rauchen, Alkoholkonsum, Adipositas und mangelnde Bewegung beeinflusst werden.

Hypophysenapoplex

Im Rahmen der Anwendungsbeobachtung wird über seltene Fälle eines Hypophysenapoplex (klinisches Syndrom infolge eines Hypophyseninfarkts) nach der Verabreichung von GnRH-Agonisten berichtet. In den meisten Fällen traten diese innerhalb von 2 Wochen nach der ersten Gabe, manchmal schon innerhalb der ersten Stunde auf. In diesen Fällen ging der Hypophysenapoplex mit plötzlich auftretenden Kopfschmerzen, Erbrechen, Veränderungen des Sehvermögens, Ophthalmoplegie, verändertem Geisteszustand und zuweilen mit Kreislaufzusammenbruch einher. Solche Fälle bedürfen einer sofortigen ärztlichen Versorgung.

Metabolische Veränderungen

Hyperglykämie und ein erhöhtes Risiko, Diabetes zu entwickeln, wurde bei Männern, die GnRH-Agonisten erhielten, berichtet. Hyperglykämie kann ein Zeichen für die Entwicklung von Diabetes mellitus oder die Verschlechterung der glykämischen Kontrolle bei Patienten mit Diabetes sein. Bei Patienten, die GnRH-Agonisten erhalten, sollte der Blutzucker und/oder das glykierte Hämoglobin (HbA1c) regelmäßig kontrolliert werden und die Patienten sollten gemäß der gültigen klinischen Praxis zur Behandlung von Hyperglykämie oder Diabetes behandelt werden. Zu den möglichen metabolischen Veränderungen, die im Zusammenhang mit GnRH-Agonisten auftreten können, zählt auch eine Fettlebererkrankung.

Konvulsionen

Berichte von Konvulsionen bei Patienten unter einer Therapie mit Leuprorelin mit oder ohne Vorgeschichte von prädisponierenden Faktoren wurden nach der Markteinführung beobachtet (Siehe Abschnitt 4.8). Konvulsionen sind gemäß der aktuellen klinischen Praxis zu behandeln.

Idiopathische intrakranielle Hypertension:

Bei Patienten, die Leuprorelin erhalten, wurde über idiopathische intrakranielle Hypertonie (Pseudotumor cerebri) berichtet. Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer idiopathischen intrakraniellen Hypertonie, einschließlich starker oder wiederkehrender Kopfschmerzen, Sehstörungen und Tinnitus, hingewiesen werden. Wenn eine idiopathische intrakranielle Hypertonie auftritt, sollte ein Absetzen von Leuprorelin in Betracht gezogen werden.

Schwerwiegende unerwünschte Reaktionen der Haut

Im Zusammenhang mit der Behandlung mit Leuprorelin wurden schwerwiegende unerwünschte Reaktionen der Haut (SCAR) einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und Toxische epidermale Nekrolyse (TEN) berichtet, die lebensbedrohlich oder tödlich verlaufen können. Die Patienten sollten zum Zeitpunkt der Verschreibung über die Anzeichen und Symptome aufgeklärt und engmaschig auf schwerwiegende unerwünschte Reaktionen der Haut hin überwacht werden. Wenn Anzeichen und Symptome solcher Reaktionen auftreten, sollte Leuprorelin sofort abgesetzt und ggf. eine alternative Behandlung in Betracht gezogen werden.

Sonstige Ereignisse

Über Fälle von Ureterobstruktion und Rückenmarkskompression, die zu Lähmungserscheinungen mit oder ohne letale Komplikationen beitragen können, wurde im Zusammenhang mit GnRH-Agonisten berichtet. Bei Entstehung einer Rückenmarkskompression oder Nierenfunktionsstörung sollte die übliche Behandlung solcher Komplikationen eingeleitet werden.

Patienten mit vertebrealen und/oder Hirnmetastasen sowie Patienten mit einer Obstruktion im Bereich des Harntrakts sollten während der ersten Behandlungswochen engmaschig überwacht werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine pharmakokinetischen Wechselwirkungsstudien durchgeführt. Über Wechselwirkungen von Leuprorelin mit anderen Arzneimitteln liegen keine Berichte vor.

Da eine Androgenentzugstherapie das QT-Intervall verlängern kann, ist die gleichzeitige Anwendung von Leuprorelin und Arzneimitteln, für die bekannt ist, dass sie das QT-Intervall verlängern, oder Arzneimitteln, die *Torsade de Pointes* hervorrufen können – wie Antiarrhythmika der Klasse IA (z. B. Chinidin, Disopyramid) oder der Klasse III (z. B. Amiodaron, Sotalol, Dofetilid, Ibutilid), Methadon, Moxifloxacin, Antipsychotika etc. – sorgfältig abzuwägen (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

CAMCEVI ist bei Frauen kontraindiziert.

Basierend auf den Ergebnissen von Tierstudien und dem Wirkmechanismus ist davon auszugehen, dass Leuprorelin die Fruchtbarkeit von fortpflanzungsfähigen Männern beeinträchtigen kann (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Leuprorelin-haltige Arzneimittel können geringfügige Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Die Verabreichung dieses Arzneimittels kann Müdigkeit, Schwindel und Sehstörungen verursachen (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sollten angewiesen werden, bei Auftreten solcher Nebenwirkungen keine Fahrzeuge zu führen und keine Maschinen zu bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Unerwünschte Reaktionen von leuprorelinhaltigen Arzneimitteln sind hauptsächlich auf die spezifischen pharmakologischen Wirkungen von Leuprorelin zurückzuführen (Anstieg und Absinken bestimmter Hormonspiegel). Am Häufigsten wird über Hitzewallungen, Übelkeit, Unwohlsein und Müdigkeit sowie über vorübergehende lokale Reizung an der Injektionsstelle berichtet. Bei ca. 58 % der Patienten kommt es zu leichten bis mittelschweren Hitzewallungen.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Über die folgenden Nebenwirkungen wurden im Rahmen klinischer Studien mit leuprorelinhaltigen Injektionsarzneimitteln bei Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom berichtet. Die Häufigkeiten der Nebenwirkungen sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) und sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 1: Nebenwirkungen, die bei leuprorelinhaltigen Injektionsarzneimitteln berichtet wurden

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Häufig	Nasopharyngitis
Gelegentlich	Harnwegsinfektion, lokale Infektion der Haut
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Häufig	Hämatologische Veränderungen, Anämie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Gelegentlich	Verschlechterung eines Diabetes mellitus
Psychiatrische Erkrankungen	
Gelegentlich	abnorme Träume, Depression, verminderte Libido
Erkrankungen des Nervensystems	
Gelegentlich	Schwindel, Kopfschmerzen, Hypoästhesie, Schlaflosigkeit, Geschmacksveränderungen, Geruchsveränderungen, Vertigo
Selten	Anorme unwillkürliche Bewegungen
Nicht bekannt	Idiopathische intrakranielle Hypertonie (Pseudotumor cerebri) (siehe Abschnitt 4.4)
Herzerkrankungen	
Gelegentlich	QT- Verlängerung (siehe Abschnitt 4.4 und 4.5), Myokardinfarkt (siehe Abschnitt 4.4)
Gefäßerkrankungen	
Sehr häufig	Hitzewallungen
Gelegentlich	Hypertonie, Hypotonie
Selten	Synkope, Kollaps

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Gelegentlich	Rhinorrhoe, Dyspnoe
Nicht bekannt	Interstitielle Lungenerkrankung
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Häufig	Übelkeit, Diarrhö, Gastroenteritis/Kolitis
Gelegentlich	Obstipation, Mundtrockenheit, Dyspepsie, Erbrechen
Selten	Flatulenz, Aufstoßen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	
Sehr häufig	Ekchymosen, Erythem
Häufig	Juckreiz, Nachtschweiß
Gelegentlich	Feuchtkalte Haut, vermehrtes Schwitzen
Selten	Alopezie, Hautausschlag
Nicht bekannt	Stevens-Johnson-Syndrom/Toxische epidermale Nekrolyse (SJS/TEN) (siehe Abschnitt 4.4), Toxischer Hautausschlag, Erythema multiforme
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Häufig	Arthralgie, Schmerzen in den Extremitäten, Myalgie, Rigor, Schwäche
Gelegentlich	Rückenschmerzen, Muskelkrämpfe
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Häufig	Seltenes Wasserlassen, Miktionschwierigkeiten, Dysurie, Nykturie, Oligurie
Gelegentlich	Blasenspasmus, Hämaturie, erhöhte Harnfrequenz, Harnretention
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Häufig	Schmerzempfindlichkeit der Brust, Hodenatrophie, Hodenschmerzen, Unfruchtbarkeit, Brusthypertrophie, erektile Dysfunktion, verringerte Penisgröße
Gelegentlich	Gynäkomastie, Impotenz, Hodenerkrankung
Selten	Brustschmerz
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig	Müdigkeit, Brennen an der Injektionsstelle, Parästhesie an der Injektionsstelle
Häufig	Unwohlsein, Schmerzen an der Injektionsstelle, Bluterguss an der Injektionsstelle, Brennen an der Injektionsstelle
Gelegentlich	Juckreiz an der Injektionsstelle, Verhärtung an der Injektionsstelle, Lethargie, Schmerzen, Fieber
Selten	Ulzeration an der Injektionsstelle
Sehr selten	Nekrose an der Injektionsstelle
Untersuchungen	
Häufig	Erhöhung der Kreatininphosphokinase im Blut, Verlängerung der Gerinnungszeit

Gelegentlich	Erhöhung der Alaninaminotransferase, Erhöhung der Bluttriglyceride, Verlängerung der Prothrombinzeit, Gewichtszunahme
--------------	---

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Zu anderen unerwünschten Ereignissen, über die im Zusammenhang mit einer Behandlung mit Leuprorelin gewöhnlich berichtet wird, gehören periphere Ödeme, Lungenembolie, Palpitationen, Myalgie, veränderte Hautsensibilität, Muskelschwäche, Schüttelfrost, Hautausschlag, Gedächtnisverlust und Sehstörungen. In dieser Präparategruppe wurde nach Langzeitanwendung eine Muskelatrophie beobachtet. In seltenen Fällen wurde nach Verabreichung von kurz- und langwirksamen GnRH-Agonisten über einen Infarkt einer bereits bestehenden Hypophysenapoplexie berichtet. Es wurden seltene Fälle von Thrombozytopenie und Leukopenie berichtet. Über Veränderungen der Glucosetoleranz wurde berichtet.

Nach Verabreichung von GnRH-Analoga wurde über Konvulsionen berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Die nach Injektion von leuprorelinhaltigen Arzneimitteln berichteten unerwünschten Ereignisse am Verabreichungsort entsprechen den im Zusammenhang mit ähnlichen subkutan injizierten Präparaten beschriebenen unerwünschten Ereignisse. Im Allgemeinen werden diese lokal begrenzten unerwünschten Ereignisse nach subkutanen Injektionen als leicht und kurzzeitig beschrieben.

In seltenen Fällen wurde nach Verabreichung von GnRH-Analoga über anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen berichtet.

Veränderungen der Knochendichte

In der Fachliteratur wird über eine Verminderung der Knochendichte bei Männern infolge einer Orchiektomie oder einer Behandlung mit einem GnRH-Analagon berichtet. Daher ist unter einer Langzeittherapie mit Leuprorelin mit einer Verstärkung von Osteoporosesymptomen zu rechnen. Bezüglich des erhöhten Frakturrisikos infolge einer Osteoporose siehe Abschnitt 4.4.

Verschlechterung der Zeichen und Symptome der Erkrankung

In den ersten Wochen einer Behandlung mit Leuprorelin kann es zu einer Verschlechterung der Zeichen und Symptome der Erkrankung kommen. Wenn sich Erkrankungen wie Wirbelsäulenmetastasen und/oder Harnwegsobstruktion oder Hämaturie verschlechtern, können neurologische Probleme wie Schwäche und/oder Parästhesie der unteren Extremitäten oder Verschlechterung der Harnwegssymptome auftreten.

Klinische Erfahrung zur lokalen Hautverträglichkeit von CAMCEVI

Die lokale Hautverträglichkeit von CAMCEVI wurde in der Hauptstudie FP01C-13-001 anhand von vier Aspekten bewertet: Juckreiz, Erythem, Brennen und Stechen. Von den 137 Patienten, die CAMCEVI als subkutane Injektion erhielten, wiesen die meisten nach der Injektion keine bis leichte Hautreizungen auf. Die berichteten lokalen Ereignisse waren allgemein leicht bis mittelgradig und klangen ab.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Leuporelin hat kein Missbrauchspotenzial, und eine absichtliche Überdosierung ist unwahrscheinlich. Es liegen keine Berichte über Missbrauch oder Überdosierung von Leuporelin in der klinischen Praxis vor. Sollte es dennoch zu einer Überdosierung kommen, sind die Beobachtung des Patienten und eine supportive symptomatische Therapie zu empfehlen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Endokrine Therapie, Gonadotropin-Releasing-Hormon-Analoga; ATC-Code: L02AE02

Wirkmechanismus

Leuporelin-Mesylat ist ein synthetischer Nonapeptidagonist des natürlich vorkommenden GnRH, das bei kontinuierlicher Gabe die Gonadotropin-Sekretion der Hypophyse hemmt und beim Mann die testikuläre Steroidbildung supprimiert. Diese Wirkung ist nach Beendigung der Arzneytherapie reversibel. Allerdings übt der Agonist eine stärkere Wirkung aus als das natürliche Hormon, und die Zeitspanne bis zur Erholung der Testosteronspiegel kann von Patient zu Patient verschieden sein.

Pharmakodynamische Wirkungen

Die Verabreichung von Leuporelin bewirkt zunächst einen Anstieg der Konzentration des luteinisierenden Hormons (LH) und des follikelstimulierenden Hormons (FSH) im Blutkreislauf, was beim Mann zu einer vorübergehenden Erhöhung der Blutspiegel der in den Gonaden produzierten Steroide Testosteron und Dihydrotestosteron führt. Bei kontinuierlicher Gabe von Leuporelin kommt es zu einem Absinken der LH- und FSH-Konzentrationen. Beim Mann sinkt der Testosteronspiegel unter die Kastrationsschwelle (≤ 50 ng/dl) ab.

Nach der ersten Dosis von Leuporelin stiegen die mittleren Serum-Testosteronspiegel vorübergehend an, sanken dann innerhalb von 3 bis 4 Wochen unter die Kastrationsschwelle (≤ 50 ng/dl) ab und blieben bei 6-monatlicher Verabreichung des Arzneimittels unterhalb der Kastrationsschwelle (siehe Abbildung 1 unten).

Langzeitstudien mit Leuporelin haben gezeigt, dass die Testosteronkonzentrationen bei kontinuierlicher Therapie bis zu 7 Jahre lang (wahrscheinlich zeitlich unbegrenzt) unterhalb des Kastrationsspiegels bleiben.

Die Tumorgöße wurde während dieser klinischen Versuche nicht direkt gemessen, mit einem Absinken des mittleren PSA-Spiegels unter Leuporelin um 97 % bestand jedoch indirekt eine positive Wirkung auf den Tumor.

In einer randomisierten klinischen Phase-III-Studie mit 970 Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom (hauptsächlich T2c- bis T4-Patienten, einige T1c- bis T2b-Patienten mit regionären Lymphknotenmetastasen) erhielten 483 Patienten eine Kurzzeit-Androgenentzugstherapie (6 Monate) in Kombination mit Strahlentherapie und 487 Patienten eine Langzeittherapie (3 Jahre). In einer Analyse auf Nichtunterlegenheit wurde die begleitende und adjuvante Kurzzeithormontherapie mit GnRH-Agonisten (Triptorelin und Goserelin) mit der Langzeithormontherapie verglichen. Die Gesamtsterblichkeit nach 5 Jahren betrug 19,0 % in der Gruppe, die Kurzzeittherapie erhielt, bzw. 15,2 % in der Gruppe, die Langzeittherapie erhielt. Die beobachtete Hazard-Ratio (HR) von 1,42 mit einem oberen einseitigen 95,71%-KI von 1,79 oder einem zweiseitigen 95,71%-KI von 1,09; 1,85 ($p = 0,65$ für Nichtunterlegenheit)

zeigt, dass die Kombination von Strahlentherapie mit Androgenentzugstherapie über 6 Monate bezüglich des Überlebens gegenüber der Strahlentherapie in Kombination mit Androgenentzugstherapie über 3 Jahre unterlegen ist. Die Gesamtüberlebensrate nach 5 Jahren bei Langzeitbehandlung betrug 84,8 % bzw. bei Kurzzeitbehandlung 81,0 %. Die Lebensqualität, erfasst nach QLQ-C30, zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen ($p = 0,37$). Die Ergebnisse gehen überwiegend auf die Patientenpopulation mit lokal fortgeschrittenen Tumoren zurück.

Der Nachweis für den Einsatz bei lokalisiertem Hochrisiko-Prostatakarzinom beruht auf veröffentlichten Studien zur Strahlentherapie in Kombination mit GnRH-Analoga einschließlich Leuprorelin. Es wurden klinische Daten aus fünf veröffentlichten Studien (EORTC 22863, RTOG 85-31, RTOG 92-02, RTOG 8610 und D'Amico et al., JAMA, 2004) analysiert, die alle einen Vorteil der Kombination von GnRH-Analoga mit Strahlentherapie zeigen. Eine klare Differenzierung zwischen den entsprechenden Studienpopulationen für die Indikationen des lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms und des lokalen Hochrisiko-Prostatakarzinom war in den veröffentlichten Studien nicht möglich.

Klinische Daten haben gezeigt, dass eine Strahlentherapie gefolgt von 3 Jahren Androgenentzugstherapie gegenüber einer Strahlentherapie gefolgt von 6 Monaten Androgenentzugstherapie vorzuziehen ist.

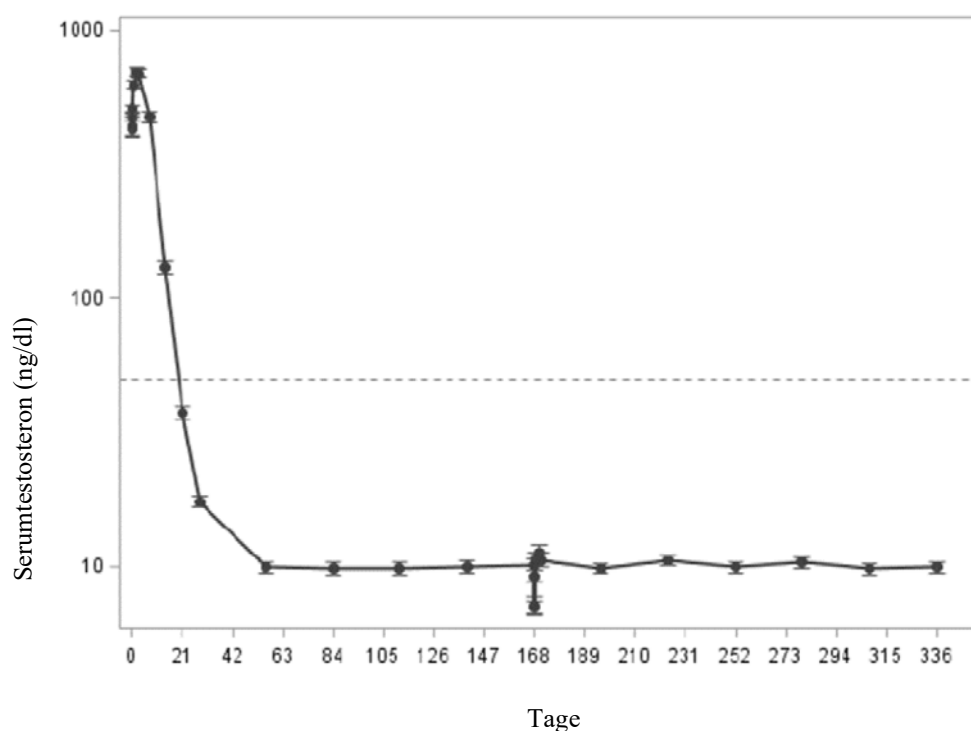
Die in medizinischen Leitlinien empfohlene Dauer der Androgenentzugstherapie für T3- bis T4-Patienten, die eine Strahlentherapie erhalten, beträgt 2 bis 3 Jahre.

Klinische Erfahrung mit der Wirksamkeit von CAMCEVI

An der 48-wöchigen multizentrischen, einarmigen, offenen Phase-III-Studie mit Leuprorelin nahmen 137 männliche Patienten mit lokalisiertem Hochrisiko-Prostatakarzinom oder lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom teil, bei denen eine Androgenentzugstherapie erforderlich war. Die Wirksamkeit des Arzneimittels (zwei Dosen, die im Abstand von 24 Wochen verabreicht wurden) wurde anhand des Prozentsatzes der Probanden mit auf Kastrationsniveau supprimierten Serum-Testosteronspiegeln, der Auswirkungen auf die LH-Serumkonzentrationen als Maß für die Kontrolle des Testosteronspiegels sowie der Auswirkungen auf den PSA-Serumspiegel beurteilt.

Der Anteil der Patienten mit Serum-Testosteronspiegeln unterhalb der Kastrationsschwelle (≤ 50 ng/dl) lag an Tag 28 bei 98,5 % (135 von 137 Patienten; Intent-to-treat-Population) bzw. 99,2 % (123 von 124 Patienten; Per-Protokoll-Population) (Abbildung 1).

Abbildung 1: Mittlerer Serum-Testosteronspiegel unter CAMCEVI im Zeitverlauf (n = 124; Per-Protokoll-Population)



Die gepunktete Linie zeigt das Kastrationsniveau (50 ng/dl) des Serumtestosterons an.

Die mittleren LH-Serumkonzentrationen sanken nach der ersten Injektion signifikant ab, und dieser Effekt blieb bis zum Ende der Studie erhalten (Reduktion von 98 % gegenüber dem Ausgangswert [Tag 336]).

Die Tumorgroße wurde während dieser Studie nicht direkt gemessen. Es kann jedoch von einer indirekten positiven Wirkung von Leuporelin auf den Tumor ausgegangen werden, da nach Injektion des Arzneimittels ein signifikantes Absinken der mittleren PSA-Werte zu beobachten war (der mittlere Ausgangswert von 70 ng/ml sank auf einen mittleren Wert von 2,6 ng/ml [Per-Protokoll-Population] an Tag 168).

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für das Referenzarzneimittel, das Leuporelin enthält, eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen im Anwendungsgebiet Prostatakarzinom gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

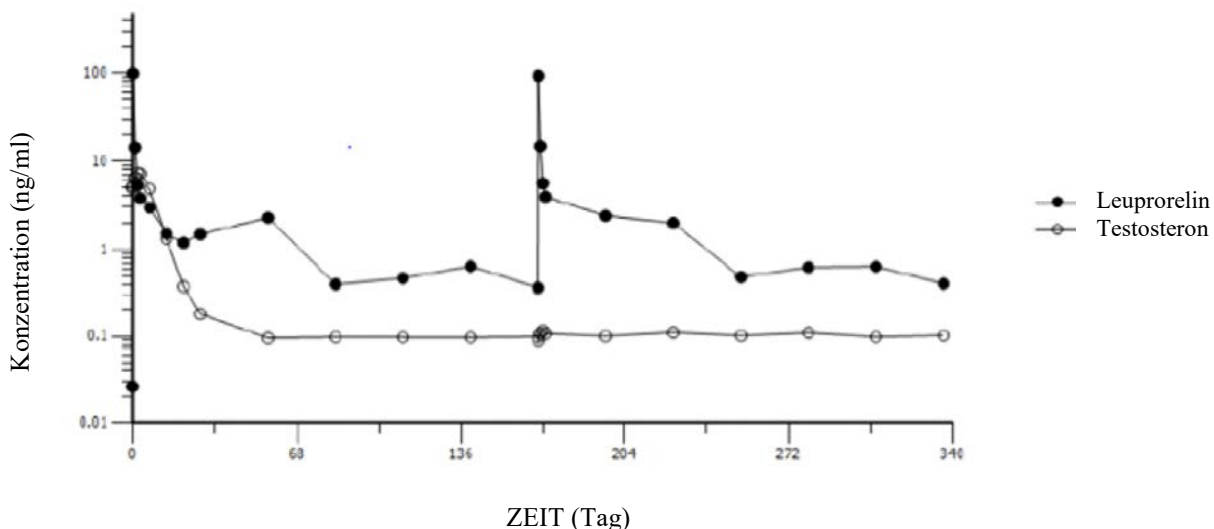
Nach der ersten und zweiten Dosis Leuporelin war ein initialer schneller Anstieg der Serum-Leuporelinkonzentrationen zu beobachten, auf den ein rasches Absinken in den ersten drei Tagen nach der Verabreichung folgte: Nach einer initialen „Burst“-Phase mit mittleren Serum-Leuporelinkonzentrationen von 99,7 und 93,7 ng/ml etwa 3,7 bzw. 3,8 Stunden nach der Verabreichung blieben die mittleren Serum-Leuporelinkonzentrationen während jedes 24-wöchigen Dosierungsintervalls relativ konstant, während Leuporelin ab dem dritten Tag nach der Gabe während des 24-wöchigen (ca. 6 Monate) Dosierungsintervalls kontinuierlich mit gleichbleibenden Serumkonzentrationen („Plateauphase“) freigesetzt wurde (mittlere

Konzentration: 0,37 bis 2,97 ng/ml). Anzeichen für eine signifikante Akkumulation nach wiederholter Gabe von Leuporelin in Dosierungsintervallen von 24 Wochen sind nicht zu erkennen.

Auf den anfänglichen akuten Anstieg der Leuporelinkonzentrationen nach der Verabreichung von CAMCEVI folgte ein rasches Absinken auf Steady-State-Niveau.

Das pharmakokinetische/pharmakodynamische Profil (gemäß Serum-Testosteronspiegel) von Leuporelin im Vergleich zu den nach der initialen Injektion von CAMCEVI (erste Dosis) und nach 24 Wochen (zweite Dosis) beobachteten Serum-Testosteronspiegeln ist in Abbildung 2 (Studie FP01C-13-001; Teil II) dargestellt.

Abbildung 2: Pharmakokinetisches/pharmakodynamisches Ansprechen auf CAMCEVI



Verteilung

Bei gesunden männlichen Probanden betrug das mittlere Steady-State-Verteilungsvolumen von Leuporelin nach einem intravenösen Bolus 27 Liter. *In-vitro* lag die Bindung an humane Plasmaproteine zwischen 43 % und 49 %.

Biotransformation

Es wurden keine Studien zur Biotransformation von Leuporelin durchgeführt.

Elimination

Bei gesunden männlichen Probanden ergab die intravenösen Bolusinjektion von 1 mg Leuporelin eine mittlere systemische Clearance von 8,34 l/h, mit einer terminalen Eliminationshalbwertszeit von ca. 3 Stunden auf der Grundlage eines Zwei-Kompartiment-Modells.

Es wurden keine Studien zur Ausscheidung von Leuporelin durchgeführt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In präklinischen Studien mit Leuporelin waren bei beiden Geschlechtern Wirkungen auf das Fortpflanzungssystem zu beobachten, die aufgrund der bekannten pharmakologischen Wirkungen dieser Substanz zu erwarten waren. Diese Wirkungen erwiesen sich nach Beendigung der Behandlung und nach einer entsprechenden Regenerationsphase als reversibel. Leuporelin zeigte keine teratogene Wirkung. Entsprechend den pharmakologischen Wirkungen

von Leuprorelin auf das Fortpflanzungssystem war beim Kaninchen eine Embryotoxizität/Letalität zu verzeichnen.

In Übereinstimmung mit den GnRH-agonistischen Wirkungen von Leuprorelin wurden im Hypophysenvorderlappen von Ratten Hyperplasie und Adenome beobachtet.

Kanzerogenitätsstudien wurden über einen Zeitraum von 24 Monaten an Ratten und Mäusen durchgeführt. Bei Ratten war nach subkutaner Gabe von Dosen von 0,6 bis 4 mg/kg/Tag eine dosisabhängige Zunahme der Hypophysenapoplexie zu beobachten. Bei Mäusen war hingegen kein solcher Effekt zu erkennen.

In einer Reihe von *In-vitro*- und *In-vivo*-Versuchen erwies sich Leuprorelin nicht als mutagen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Polymilchsäure
N-Methylpyrrolidon

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nach dem Herausnehmen aus dem Kühlschrank kann dieses Produkt in der Originalverpackung bei Raumtemperatur (unter 25 °C) bis zu acht Wochen lang aufbewahrt werden. Entsorgen Sie es, wenn es nicht innerhalb von acht Wochen verbraucht wird.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Eine Packung enthält: 1 Fertigspritze (Cycloolefin-Copolymer, mit grauer Brombutyl-Elastomer-Kanülenschutzkappe, Kolben und Fingergriff), 1 sterile Sicherheitskanüle (18G, 5/8 Zoll).

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

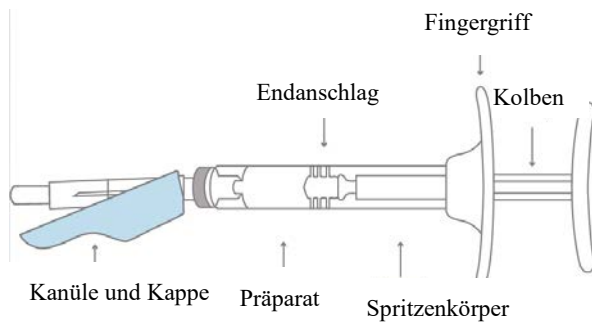
Befolgen Sie die Anweisungen, um CAMCEVI vor der Verabreichung richtig vorzubereiten.

Wichtig: CAMCEVI vor der Anwendung auf Raumtemperatur (15 °C bis 25 °C) anwärmen lassen. Während der Verabreichung wird das Tragen von Handschuhen empfohlen.

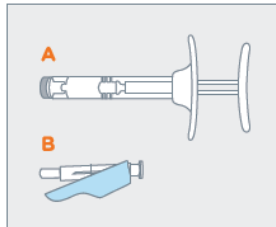
CAMCEVI enthält:

- Eine Blisterpackung enthält eine sterile Fertigspritze
- Eine sterile Sicherheitskanüle

Zusammengesetzte Fertigspritze:



Schritt 1 - Vorbereitung des Arzneimittels:

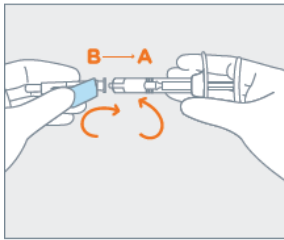


Auf Raumtemperatur erwärmen lassen und Inhalt prüfen

- CAMCEVI aus dem Kühlschrank nehmen.
- CAMCEVI vor der Anwendung auf Raumtemperatur (15 °C bis 25 °C) anwärmen lassen. Dies dauert etwa 15 bis 20 Minuten.
- Den Umkarton auf einer flachen, sauberen, trockenen Oberfläche öffnen und die Blisterpackung und den Beutel entnehmen. Die CAMCEVI Fertigspritze (A) aus der Blisterpackung entnehmen. Die Sicherheitskanüle (B) aus dem Beutel entnehmen. Inhalt der Packung prüfen. Nicht verwenden, wenn eine der Komponenten beschädigt ist.
- Verfalldatum der Spritze prüfen. Nicht verwenden, wenn das Verfalldatum überschritten ist.
- Das Arzneimittel vor der Anwendung visuell prüfen. Die Fertigspritze sollte eine gebrochen weiße bis blassgelbe, viskose, opalisierende Suspension enthalten. Nicht verwenden, wenn im Spritzenkörper Fremdpartikel erkennbar sind.

Schritt 2 - Zusammensetzen der Spritze:

Kanüle anbringen



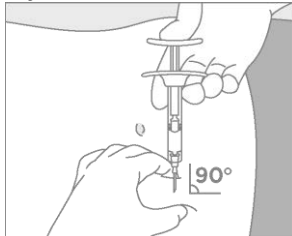
- Die graue Schutzkappe von der Spritze (A) entfernen.
- Die Kanüle (B) am Ende der Spritze (A) anbringen, indem man sie aufdrückt und etwa eine Dreivierteldrehung im Uhrzeigersinn dreht, bis die Nadel fest sitzt. Nicht überdrehen. Falls die CAMCEVI-Fertigspritze bzw. Nadel durch Überdrehen der Kanüle zerbricht, die Spritze entsorgen.

Schritt 3 - Verabreichung:

Injektionsstelle vorbereiten



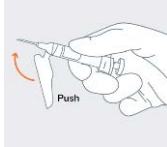
Injektion verabreichen



- Eine Injektionsstelle im oberen oder mittleren Bauchbereich wählen, an der ausreichend weiches oder loses Unterhautgewebe vorhanden ist. Die Injektionsstelle sollte regelmäßig gewechselt werden.
- Injektionsstelle mit einem Alkoholtupfer abwischen. **NICHT** in Bereiche mit grobem oder fibrösem Unterhautgewebe oder an Stellen injizieren, die Reibung oder Druck ausgesetzt sind (z. B. durch einen Gürtel oder einen Kleidungsbund).
- Die Schutzkappe von der Kanüle (B) abziehen. Die Haut um die Injektionsstelle mit einer Hand zu einer Falte zusammendrücken. Kanüle im Winkel von 90° einstechen und dann die Hautfalte loslassen.
- Den gesamten Inhalt der Spritze in einer langsamen, gleichmäßigen Bewegung injizieren, dann die Kanüle im gleichen 90°-Winkel wie beim Einstechen herausziehen.

Eine intraarterielle oder intravenöse Injektion ist unbedingt zu vermeiden.

Schritt 4 - Kanüle und Fertigspritze entsorgen

Nadelschutz		• Sofort nach dem Zurückziehen der Kanüle, den Sicherheitsschutz mit einem Finger/Daumen oder einer flachen Oberfläche aktivieren und drücken, bis dieser die Nadelspitze vollständig bedeckt und einrastet. • Ein hörbares und fühlbares "Klicken" bestätigt die gesicherte Position. Prüfen Sie, ob die Sicherheitsabdeckung vollständig eingerastet ist. Die benutzte Spritze mit aufgesetztem Kanülenschutz in einem geeigneten stichfesten Abfallbehälter entsorgen. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.
Daumen-Aktivierung	Oberflächen-Aktivierung	
		
		

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/22/1647/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 24. Mai 2022

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE
VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN
DERGENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES
ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

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

Oder

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

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Verschreibungspflichtig.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DERGENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und im Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können, oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

CAMCEVI 21 mg Depot-Injektionssuspension
Leuprorelin

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Fertigspritze enthält Leuprorelin-Mesylat entsprechend 21 mg Leuprorelin.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Poly(lactid-co-glycolid) und N-Methylpyrrolidon. Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Depot-Injektionssuspension.

Diese Packung enthält eine Fertigspritze und eine sterile Sicherheitskanüle

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Nur zur einmaligen Anwendung.

Zur Anwendung alle 3 Monate.

Subkutane Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nach dem Herausnehmen aus dem Kühlschrank kann dieses Produkt in der Originalverpackung bei Raumtemperatur (unter 25 °C) bis zu acht Wochen lang aufbewahrt werden; entsorgen Sie es, wenn es nicht innerhalb von acht Wochen verbraucht wird.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/22/1647/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Camcevi 21 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2-D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**BLISTERPACKUNG SPRITZE****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

CAMCEVI 21 mg Depot-Injektionssuspension
Leuprorelin
s.c.

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Accord

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**ETIKETT SPRITZE****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

CAMCEVI 21 mg Depot-Injektionssuspension
Leuprorelin
s.c.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Subkutane Anwendung

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**6. WEITERE ANGABEN**

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

CAMCEVI 42 mg Depot-Injektionssuspension
Leuprorelin

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Fertigspritze enthält Leuprorelin-Mesylat entsprechend 42 mg Leuprorelin.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Polymilchsäure und N-Methylpyrrolidon. Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Depot-Injektionssuspension.

Diese Packung enthält eine Fertigspritze und eine sterile Sicherheitskanüle

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Nur zur einmaligen Anwendung.

Zur Anwendung alle 6 Monate.

Subkutane Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nach dem Herausnehmen aus dem Kühlschrank kann dieses Produkt in der Originalverpackung bei Raumtemperatur (unter 25 °C) bis zu acht Wochen lang aufbewahrt werden; entsorgen Sie es, wenn es nicht innerhalb von acht Wochen verbraucht wird.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/22/1647/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Camcevi 42 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2-D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**BLISTERPACKUNG SPRITZE****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

CAMCEVI 42 mg Depot-Injektionssuspension
Leuprorelin
s.c.

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Accord

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**ETIKETT SPRITZE****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

CAMCEVI 42 mg Depot-Injektionssuspension
Leuprorelin
s.c.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Subkutane Anwendung

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**6. WEITERE ANGABEN**

B. GEBRAUCHSINFORMATION

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

CAMCEVI 21 mg Depot-Injektionssuspension Leuprorelin

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist CAMCEVI und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von CAMCEVI beachten?
3. Wie wird CAMCEVI bei Ihnen angewendet?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist CAMCEVI aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist CAMCEVI und wofür wird es angewendet?

Der Wirkstoff von CAMCEVI ist Leuprorelin, ein GnRH-Agonist (eine synthetischer Version eines natürlich vorkommenden Hormons namens Gonadotropin-Releasing-Hormon), der auf die gleiche Weise wie das natürliche Hormon wirkt, um die Menge des Geschlechtshormons Testosteron im Körper zu verringern.

Prostatakrebs wird durch Hormone wie Testosteron beeinflusst und eine Verringerung des Testosteronspiegels hilft dabei, das Krebswachstum zu kontrollieren.

CAMCEVI wird zur Behandlung folgender Erkrankungen bei erwachsenen Männern angewendet:

- hormonabhängiger metastasierender Prostatakrebs und
- nicht metastasierender hormonabhängiger **Prostatakrebs** mit hohem Risiko in Kombination mit einer Strahlentherapie.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von CAMCEVI beachten?

CAMCEVI DARF NICHT bei Ihnen angewendet werden:

- wenn Sie **eine Frau oder ein Kind jünger als 18 Jahre sind**.
- wenn Sie **allergisch** gegen Leuprorelin oder gegen ähnliche Arzneimittel, die Ihre Geschlechtshormone beeinflussen (GnRH-Agonisten), sind; Ihr Arzt wird Ihnen ggf. sagen, um welche Arzneimittel es sich dabei handelt.
- wenn Sie allergisch gegen einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- nach **chirurgischer Entfernung Ihrer Hoden**. Wenn Ihre Hoden entfernt wurden, kann dieses Arzneimittel nicht zur weiteren Senkung Ihrer Testosteronspiegel beitragen.
- als alleinige Behandlung, wenn Sie an Symptomen leiden, die von Druck auf das Rückenmark oder von einem Tumor an der Wirbelsäule herrühren. In diesem Fall darf CAMCEVI nur in Kombination mit anderen Arzneimitteln gegen Prostatakrebs angewendet werden.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Wenden Sie sich umgehend an einen Arzt, wenn die folgenden Symptome bei Ihnen auftreten:

- plötzlich auftretende Kopfschmerzen;
- Erbrechen;
- Sehverlust oder Doppeltsehen;
- Unfähigkeit, die Muskeln im oder um das Auge zu bewegen;
- veränderter Geisteszustand;
- frühe Symptome einer Herzinsuffizienz wie
 - o Erschöpfung;
 - o Anschwellen der Fußknöchel;
 - o vermehrter Harndrang in der Nacht;
 - o schwerere Symptome wie schnelle Atmung, Schmerzen im Brustkorb und Ohnmacht.

Dies können Anzeichen eines sogenannten Hypophysenapoplexes sein, bei dem es zu einer Einblutung in die Hirnanhangdrüse (Hypophyse, eine Drüse an der Unterseite des Gehirns) oder mangelnden Durchblutung der Drüse kommt. Ein Hypophysenapoplex kann durch einen Tumor der Hirnanhangdrüse bedingt sein und in seltenen Fällen nach Beginn der Behandlung auftreten. In den meisten Fällen tritt er innerhalb von zwei Wochen nach der ersten Dosis, manchmal schon innerhalb der ersten Stunde auf.

Im Zusammenhang mit Leuporelin wurden schwere Hautausschläge einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom und Toxische epidermale Nekrolyse (SJS/TEN) berichtet. Brechen Sie die Anwendung von Leuporelin ab und suchen Sie umgehend einen Arzt auf, wenn Sie eines der in Abschnitt 4 beschriebenen Symptome dieser schwerwiegenden unerwünschten Reaktionen der Haut bemerken.

Bitte sprechen Sie vor der Anwendung von CAMCEVI mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, wenn Sie

- kardiovaskuläre Anzeichen und Symptome wie einen schnellen, chaotischen Herzschlag entwickeln. Diese schnellen Herzschläge können zu Ohnmacht oder Krampfanfällen führen.
- Herz- oder Blutgefäßerkrankungen haben, einschließlich Herzrhythmusstörungen (Arrhythmie) oder Arzneimittel gegen diese Erkrankungen einnehmen. Das Risiko für Herzrhythmusstörungen kann bei Anwendung von CAMCEVI erhöht sein. Ihr Arzt wird Ihr Herz möglicherweise mittels eines Elektrokardiogramms (EKG) überwachen.
- Prostatakrebs haben, der sich auf Ihre Wirbelsäule oder Ihr Gehirn ausgedehnt hat. Ihr Arzt wird Sie in den ersten Wochen der Behandlung genauer überwachen.
- an Diabetes mellitus (hohen Blutzuckerwerten) leiden. CAMCEVI kann einen bestehenden Diabetes verschlechtern, daher müssen die Blutzuckerwerte von Menschen mit Diabetes häufiger überprüft werden.
- eine Fettleber haben (eine Erkrankung, bei der sich überschüssiges Fett in der Leber ansammelt).

Bitte sprechen Sie während der Behandlung mit CAMCEVI mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, wenn Sie

- einen Herzinfarkt erleiden. Zu den Symptomen zählen Schmerzen im Brustkorb, Atemnot, Schwindelgefühl und Schwitzen.
- einen Schlaganfall erleiden. Zu den Symptomen zählen eine einseitige Gesichtslähmung, Unfähigkeit zum Heben der Arme und undeutliche Sprache.
- einen Knochenbruch erleiden. Eine Behandlung mit CAMCEVI kann das Risiko von Knochenbrüchen aufgrund von Osteoporose (Abnahme der Knochendichte) erhöhen.
- einen Krampfanfall haben.
- bemerken, dass Ihre Blutzuckerwerte ansteigen. Ihr Arzt wird Ihre Blutzuckerwerte während der Behandlung überwachen.
- **Schwierigkeiten beim Wasserlassen** haben. Möglicherweise liegt eine Blockade in Ihrer Harnröhre vor. Ihr Arzt wird Sie in den ersten Wochen der Behandlung genau überwachen.
- Symptome einer **Rückenmarkskompression** entwickeln wie Schmerzen, Taubheitsgefühl oder

Schwäche in den Armen, Händen, Beinen oder Füßen. Ihr Arzt wird Sie in den ersten Wochen der Behandlung genau überwachen.

Probleme, die in den ersten Behandlungswochen auftreten können

Während der ersten Behandlungswochen kommt es allgemein zu einem kurzen Anstieg des männlichen Geschlechtshormons Testosteron im Blut. Dies kann zu einer zeitweiligen Verschlechterung krankheitsbedingter Symptome, aber auch zu neuen Symptomen führen, die zuvor nicht bei Ihnen aufgetreten sind. Hierzu gehören insbesondere:

- Knochenschmerzen;
- Probleme beim Wasserlassen, Schmerzen, Taubheitsgefühl oder Schwäche in den Armen, Händen, Beinen oder Füßen. Verlust der Kontrolle über Blase oder Darm aufgrund von Rückenmarkskompression
- Blut im Urin

Diese Symptome bessern sich häufig bei fortlaufender Behandlung. Sollte dies nicht der Fall sein, informieren Sie Ihren Arzt.

Vor Beginn der Behandlung mit CAMCEVI erhalten Sie möglicherweise ein anderes Arzneimittel, um den anfänglichen Testosteronanstieg in Ihrem Blut abzuschwächen. Möglicherweise müssen Sie dieses andere Arzneimittel auch während der Behandlung mit CAMCEVI noch einige Wochen lang weiternehmen.

Wenn CAMCEVI nicht hilft

Manche Patienten haben Tumoren, die nicht auf eine Senkung der Testosteronspiegel ansprechen. Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie der Meinung sind, dass die Wirkung von CAMCEVI zu schwach ist.

Anwendung von CAMCEVI zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden.

CAMCEVI kann bei gleichzeitiger Anwendung mit einigen Arzneimitteln zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen (z. B. Chinidin, Procainamid, Amiodaron, Sotalol, Dofetilid und Ibutilid) zu Wechselwirkungen führen. Es kann bei gleichzeitiger Anwendung mit einigen anderen Arzneimitteln wie Methadon (zur Schmerzlinderung und als Heroinersatz in der Suchtbehandlung), Moxifloxacin (ein Antibiotikum) und Antipsychotika, die bei schweren psychischen Erkrankungen eingesetzt werden, das Risiko für Herzrhythmusstörungen erhöhen.

Schwangerschaft und Stillzeit

Dieses Arzneimittel ist nicht für Frauen bestimmt.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Müdigkeit, Schwindel und Sehstörungen sind mögliche Nebenwirkungen einer Behandlung mit CAMCEVI. Wenn solche Nebenwirkungen bei Ihnen auftreten, dürfen Sie keine Fahrzeuge führen und keine Geräte oder Maschinen bedienen.

3. Wie wird CAMCEVI bei Ihnen angewendet?

CAMCEVI 21 mg wird Ihnen von Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal alle 3 Monate als einmalige Injektion unter die Haut (subkutan) verabreicht.

Dieses Arzneimittel darf Ihnen nur von Ihrem Arzt oder von medizinischem Fachpersonal verabreicht werden, die sicherstellen, dass die Injektion korrekt unter die Haut und nicht in eine Vene erfolgt.

Nach der Injektion bildet das Arzneimittel eine feste Substanz, die über einen Zeitraum von 3 Monaten langsam Leuporelin an Ihren Körper abgibt.

In Kombination mit einer Strahlentherapie

Bei lokalisiertem Hochrisiko-Prostatakarzinom oder lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom kann dieses Arzneimittel vor oder begleitend zu einer Strahlentherapie angewendet werden. Lokalisiertes Hochrisiko-Prostatakarzinom bedeutet, dass es wahrscheinlich ist, dass sich der Krebs über das Prostatagewebe hinaus auf benachbartes Gewebe ausdehnt und dadurch zu einem lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom wird. Lokal fortgeschrittenes Prostatakarzinom bedeutet, dass sich der Krebs über das Becken hinaus auf benachbartes Gewebe wie Lymphknoten ausgedehnt hat.

Überwachung Ihrer Behandlung

Ihr Arzt wird Ihr Ansprechen auf die Behandlung durch Blutuntersuchungen, einschließlich Tests auf das prostataspezifische Antigen (PSA), überwachen.

Wenn Sie eine größere Menge von CAMCEVI erhalten haben, als Sie sollten

Die Injektion wird Ihnen durch einen Arzt oder entsprechend geschulte Mitarbeiter verabreicht, eine Überdosierung ist daher unwahrscheinlich. Falls Sie versehentlich zu viel von dem Arzneimittel erhalten haben, wird Ihr Arzt Sie überwachen und bei Bedarf zusätzlich behandeln.

Wenn eine Dosis CAMCEVI vergessen wurde

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie der Meinung sind, dass Ihre dreimonatliche Dosis CAMCEVI 21 mg vergessen wurde.

Was geschieht bei einem Abbruch der Behandlung mit CAMCEVI?

Die Behandlung von Prostatakrebs mit CAMCEVI ist allgemein langfristig ausgelegt. Auch wenn Ihre Symptome sich bessern oder ganz verschwinden, sollte die Therapie daher nicht zu früh abgebrochen werden. Wenn die Behandlung zu früh beendet wird, können Ihre Beschwerden zurückkehren. Brechen Sie die Behandlung nicht ohne vorherige Absprache mit Ihrem Arzt frühzeitig ab.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Wenden Sie sich umgehend an einen Arzt, wenn die folgenden Symptome bei Ihnen auftreten:

- plötzlich auftretende Kopfschmerzen;
- Erbrechen;
- Sehverlust oder Doppeltsehen;
- Unfähigkeit, die Muskeln im oder um das Auge zu bewegen;
- Veränderter Geisteszustand;
- frühe Symptome einer Herzinsuffizienz wie
 - o Erschöpfung;
 - o Anschwellen der Fußknöchel;
 - o vermehrter Harndrang in der Nacht;
 - o schwerere Symptome wie schnelle Atmung, Schmerzen im Brustkorb und Ohnmacht.

Dies können Anzeichen eines sogenannten Hypophysenapoplexes sein, bei dem es zu einer Einblutung in die Hirnanhangdrüse (Hypophyse, eine Drüse an der Unterseite des Gehirns) oder mangelnden Durchblutung der Drüse kommt. Ein Hypophysenapoplex kann durch einen Tumor der Hirnanhangdrüse bedingt sein und in seltenen Fällen nach Beginn der Behandlung auftreten. In den meisten Fällen tritt er innerhalb von zwei Wochen nach der ersten Dosis, manchmal schon innerhalb der ersten Stunde auf.

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

- Wenn Sie rötliche, nicht erhabene, zielscheibenartige oder kreisförmige Flecken am Rumpf, oft

mit Blasen in der Mitte, Abschälen der Haut, Geschwüre in Mund, Rachen und Nase sowie an den Genitalien und Augen feststellen. Diesen schweren Hautausschlägen können Fieber und grippeähnliche Symptome vorausgehen (Stevens-Johnson-Syndrom/Toxische epidermale Nekrolyse).

- Hautrötung und juckender Ausschlag. (Toxischer Hautausschlag)
- Eine Hautreaktion, die rote Punkte oder Flecken auf der Haut hervorruft, die wie eine Zielscheibe aussehen, mit einer dunkelroten Mitte und heller roten Ringen darum herum (Erythema multiforme).

Anfängliche Nebenwirkungen

Während der ersten Behandlungswoche kommt es allgemein zu einem kurzen Anstieg des männlichen Geschlechtshormons Testosteron im Blut. Dies kann zu einer zeitweiligen Verschlechterung der krankheitsbedingten Symptome, aber auch zu neuen Symptomen führen, die zuvor nicht bei Ihnen aufgetreten sind. Hierzu gehören insbesondere:

- Knochenschmerzen;
- Probleme beim Wasserlassen, Schmerzen, Taubheitsgefühl oder Schwäche in den Armen, Händen, Beinen oder Füßen, Verlust der Kontrolle über Blase oder Darm, die Symptome einer Rückenmarkskompression sein können;
- Blut im Urin.

Möglicherweise gibt Ihr Arzt Ihnen zu Beginn der Behandlung ein anderes Arzneimittel, um diese anfänglichen Nebenwirkungen zu reduzieren (siehe auch Abschnitt 2 „Probleme, die in den ersten Behandlungswochen auftreten können“)

Nebenwirkungen an der Injektionsstelle

Die folgenden Nebenwirkungen können nach der Injektion im Bereich der Injektionsstelle auftreten:

- leichtes Brennen und Taubheitsgefühl unmittelbar nach der Injektion (sehr häufig, kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen);
- Schmerzen, Bluterguss und stechendes Gefühl nach der Injektion (häufig, kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen);
- Jucken und Verhärtung der Haut im Bereich der Injektionsstelle (gelegentlich, kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen);
- Schädigung oder wundte Haut an der Injektionsstelle (selten, kann bis zu 1 von 1 000 Behandelten betreffen); abgestorbenes Gewebe an der Injektionsstelle (sehr selten, kann bis zu 1 von 10 000 Behandelten betreffen).

Diese Nebenwirkungen sind leicht und halten nicht lange an. Sie treten nur zum Zeitpunkt der Injektion auf. Wenn Sie diese Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

Sehr häufige Nebenwirkungen (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Hitzewallungen;
- blaue Flecken und/oder Hautrötung;
- Müdigkeit.

Häufige Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Erkältungserscheinungen (Nasopharyngitis);
- Übelkeit, Durchfall, Magen-/Darm-Entzündung (Gastroenteritis/Colitis);
- Juckreiz;
- Nachtschweiß;
- Gelenkschmerzen, Schmerzen in Armen und Beinen, Muskelschmerzen und -ziehen;
- stärkerer Harndrang als sonst, auch während der Nacht, Schwierigkeiten beim Wasserlassen, Schmerzen beim Wasserlassen, unzureichendes Wasserlassen oder seltenerer Harndrang;
- Schmerzhaftigkeit und/oder Schwellung der Brust, Verkleinerung der Hoden, Hodenschmerzen, Unfruchtbarkeit, Erektionsstörung, verringerte Penisgröße;
- Episoden von Schüttelfrost mit hohem Fieber (Rigor), Schwäche, allgemeines Unwohlsein (Malaise);
- Veränderung der Ergebnisse von Laborbluttests (verlängerte Blutungszeit, Veränderung

der Blutwerte, verringerte Anzahl an roten Blutkörperchen /niedrige Anzahl an roten Blutkörperchen).

Gelegentliche Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Harnwegsinfektion (HWI), lokale Hautinfektion;
- Verschlechterung eines Diabetes mellitus;
- ungewöhnliche Träume, Depression, verminderte Libido (sexuelles Verlangen);
- Schwindel, Kopfschmerzen, Gefühlsverlust in einem Teil des Körpers (teilweise oder vollständig), Schlaflosigkeit, ungewöhnliche Geschmacks- und/oder Geruchsveränderung;
- Schwindel und Gleichgewichtsverlust (Vertigo);
- Veränderungen im Elektrokardiogramm (EKG) (QT Verlängerung);
- Herzinfarkt. Zu den Symptomen zählen Schmerzen im Brustkorb, Atemnot, Schwindelgefühl und Schwitzen;
- Hoher oder niedriger Blutdruck;
- laufende Nase, Atemnot;
- Verstopfung, Mundtrockenheit, Verdauungsstörung mit Beschwerden wie voller Magen, Magenschmerzen, Aufstoßen, Übelkeit, Erbrechen, brennendes Gefühl im Magen (Dyspepsie), Erbrechen;
- Feuchtkalte Haut, vermehrtes Schwitzen;
- Rückenschmerzen, Muskelkrämpfe;
- Blasenkrämpfe, Blut im Urin, überaktive Blase (Bedürfnis, Wasser zu lassen, bevor die Blase voll ist), Harnverhalt;
- vergrößerte Brust, Probleme mit den Hoden (z. B. Schwellung, Rötung oder Überwärmung des Skrotums, Schmerzen oder Beschwerden im Beckenbereich);
- Schläfrigkeit (Lethargie), Schmerzen und Fieber;
- Veränderungen der Ergebnisse von Laborbluttests, Gewichtszunahme.

Seltene Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 1 000 Behandelten betreffen)

- unkontrollierte und unwillkürliche Körperbewegungen;
- Ohnmacht, Kollaps;
- Blähungen und Aufstoßen;
- Haarausfall, Hautpickel;
- Brustschmerzen.

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

- Lungenentzündung (interstitielle Lungenerkrankung);
- Idiopathische intrakranielle Hypertonie (erhöhter Druck im Schädelinneren, gekennzeichnet durch Kopfschmerzen, Doppeltsehen und andere Sehprobleme sowie Klingeln oder Summen in einem oder beiden Ohren).

Die folgenden schwerwiegenden allergischen Reaktionen wurden bei Arzneimitteln berichtet, die derselben Wirkstoffklasse wie CAMCEVI angehören.

- Schwierigkeiten beim Atmen oder Schwindelgefühl (selten).

Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei anderen Arzneimitteln berichtet, die Leuprorelin enthalten.

- Anschwellen von Händen und Füßen (Ödeme);
- Symptome einer Lungenembolie (Blutgerinnsel in den die Lunge versorgenden Gefäßen), einschließlich Schmerzen im Brustkorb, Kurzatmigkeit, Schwierigkeiten beim Atmen und Bluthusten;
- spürbar schneller, starker oder unregelmäßiger Herzschlag;
- Muskelschwäche;
- Schüttelfrost;
- Hautausschlag;
- Gedächtnisstörungen;
- Sehstörung;
- Muskelschwund/Verlust von Muskelgewebe nach längerem Gebrauch.

- Osteoporose, eine Erkrankung, bei der die Knochen brüchig und schwach werden und daher ein höheres Risiko für Knochenbrüche besteht.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei Arzneimitteln berichtet, die derselben Wirkstoffklasse wie CAMCEVI angehören.

- Krampfanfälle.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist CAMCEVI aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Umverpackung nach „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

CAMCEVI vor der Anwendung auf Raumtemperatur (15 °C bis 25 °C) anwärmen lassen. Dies dauert etwa 15 bis 20 Minuten.

Nach dem Herausnehmen aus dem Kühlschrank kann dieses Produkt in der Originalverpackung bei Raumtemperatur (unter 25 °C) bis zu acht Wochen lang aufbewahrt werden; entsorgen Sie es, wenn es nicht innerhalb von acht Wochen verbraucht wird.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was CAMCEVI 21 mg enthält

- Der Wirkstoff ist: Leuprorelin. Eine Fertigspritze mit Depot-Injektionssuspension enthält Leuprorelin-Mesylat entsprechend 21 mg Leuprorelin.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Poly(lactid-co-glycolid) und N-Methylpyrrolidon.

Wie CAMCEVI aussieht und Inhalt der Packung

CAMCEVI ist eine Depot-Injektionssuspension. Die Fertigspritze enthält eine gebrochen weiße bis blassgelbe, viskose und opalisierende Suspension.

CAMCEVI ist in einer Packung mit 1 Fertigspritze und 1 sterilen Sicherheitskanüle erhältlich.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

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

Oder

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

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

Accord Healthcare S.L.U.

Tel.: +34 93 301 00 64

EL

Win Medica A.E.

Τηλ: +30 210 74 88 821

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittelagentur <https://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

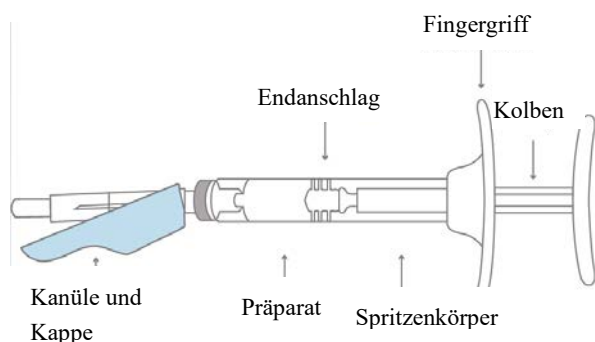
Befolgen Sie die Anweisungen, um CAMCEVI vor der Verabreichung richtig vorzubereiten.

Wichtig: CAMCEVI vor der Anwendung auf Raumtemperatur (15 °C bis 25 °C) erwärmen lassen. Während der Verabreichung wird das Tragen von Handschuhen empfohlen.

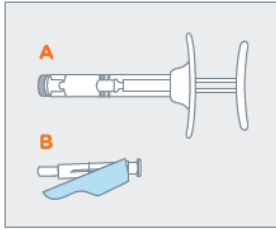
CAMCEVI enthält:

- Eine Blisterpackung enthält eine sterile Fertigspritze
- Eine sterile Sicherheitskanüle

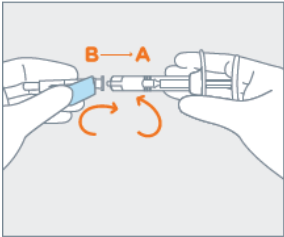
Zusammengesetzte Fertigspritze:



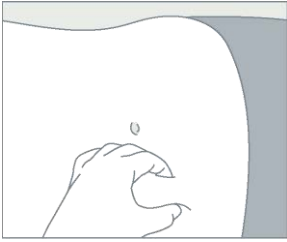
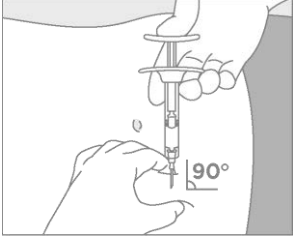
Schritt 1 - Vorbereitung des Arzneimittels:

	Auf Raumtemperatur erwärmen lassen und Inhalt prüfen • CAMCEVI aus dem Kühlschrank nehmen. • CAMCEVI vor der Anwendung auf Raumtemperatur (15 °C bis 25 °C) anwärmen lassen. Dies dauert etwa 15 bis 20 Minuten. • Den Umkarton auf einer flachen, sauberen, trockenen Oberfläche öffnen und die Blisterpackung und den Beutel entnehmen. Die CAMCEVI Fertigspritze (A) aus der Blisterpackung entnehmen. Die Sicherheitskanüle (B) aus dem Beutel entnehmen. Inhalt der Packung prüfen. Nicht verwenden, wenn eine der Komponenten beschädigt ist. • Verfalldatum der Spritze prüfen. Nicht verwenden, wenn das Verfalldatum überschritten ist. • Das Arzneimittel vor der Anwendung visuell prüfen. Die Fertigspritze sollte eine gebrochen weiße bis blassgelbe, viskose, opalisierende Suspension enthalten. Nicht verwenden, wenn im Spritzenkörper Fremdpartikel erkennbar sind.
---	--

Schritt 2 - Zusammensetzen der Spritze:

Kanüle anbringen 	• Die graue Schutzkappe von der Spritze (A) entfernen. • Die Kanüle (B) am Ende der Spritze (A) anbringen, indem man sie aufdrückt und etwa eine Dreivierteldrehung im Uhrzeigersinn dreht, bis die Nadel fest sitzt. Nicht überdrehen. Falls die CAMCEVI-Fertigspritze bzw. Nadel durch Überdrehen der Kanüle zerbricht, die Spritze entsorgen.
--	--

Schritt 3 - Verabreichung:

Injektionsstelle vorbereiten  Injektion verabreichen 	• Eine Injektionsstelle im oberen oder mittleren Bauchbereich wählen, an der ausreichend weiches oder loses Unterhautgewebe vorhanden ist. Die Injektionsstelle sollte regelmäßig gewechselt werden. • Injektionsstelle mit einem Alkoholtupfer abwischen. NICHT in Bereiche mit grobem oder fibrösem Unterhautgewebe oder an Stellen injizieren, die Reibung oder Druck ausgesetzt sind (z. B. durch einen Gürtel oder einen Kleidungsbund). • Die Schutzkappe von der Kanüle (B) abziehen. Die Haut um die Injektionsstelle mit einer Hand zu einer Falte zusammendrücken. Kanüle im Winkel von 90° einstechen und dann die Hautfalte loslassen. • Den gesamten Inhalt der Spritze in einer langsamen, gleichmäßigen Bewegung injizieren, dann die Kanüle im gleichen 90°-Winkel wie beim Einstechen herausziehen. Eine intraarterielle oder intravenöse Injektion ist unbedingt zu vermeiden.
---	---

Schritt 4 - Kanüle und Fertigspritze entsorgen

Nadelschutz <table border="1" data-bbox="204 1272 817 1675"> <thead> <tr> <th data-bbox="204 1272 497 1344">Daumen-Aktivierung</th><th data-bbox="497 1272 817 1344">Oberflächen-Aktivierung</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="204 1344 497 1485">  Drücken </td><td data-bbox="497 1344 817 1485">  Drücken </td></tr> <tr> <td data-bbox="204 1485 497 1675">  „Klick“ </td><td data-bbox="497 1485 817 1675">  „Klick“ </td></tr> </tbody> </table>	Daumen-Aktivierung	Oberflächen-Aktivierung	 Drücken	 Drücken	 „Klick“	 „Klick“	• Sofort nach dem Zurückziehen der Kanüle, den Sicherheitsschutz mit einem Finger/Daumen oder einer flachen Oberfläche aktivieren und drücken, bis dieser die Nadelspitze vollständig bedeckt und einrastet. • Ein hörbares und fühlbares "Klicken" bestätigt die gesicherte Position. Prüfen Sie, ob die Sicherheitsabdeckung vollständig eingerastet ist. Die benutzte Spritze mit aufgesetztem Kanülenschutz in einem geeigneten stichfesten Abfallbehälter entsorgen. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.
Daumen-Aktivierung	Oberflächen-Aktivierung						
 Drücken	 Drücken						
 „Klick“	 „Klick“						

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

CAMCEVI 42 mg Depot-Injektionssuspension Leuprorelin

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist CAMCEVI und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von CAMCEVI beachten?
3. Wie wird CAMCEVI bei Ihnen angewendet?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist CAMCEVI aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist CAMCEVI und wofür wird es angewendet?

Der Wirkstoff von CAMCEVI ist Leuprorelin, ein GnRH-Agonist (eine synthetischer Version eines natürlich vorkommenden Hormons namens Gonadotropin-Releasing-Hormon), der auf die gleiche Weise wie das natürliche Hormon wirkt, um die Menge des Geschlechtshormons Testosteron im Körper zu verringern.

Prostatakrebs wird durch Hormone wie Testosteron beeinflusst und eine Verringerung des Testosteronspiegels hilft dabei, das Krebswachstum zu kontrollieren.

CAMCEVI wird zur Behandlung folgender Erkrankungen bei erwachsenen Männern angewendet:

- hormonabhängiger metastasierender Prostatakrebs und
- nicht metastasierender hormonabhängiger **Prostatakrebs** mit hohem Risiko in Kombination mit einer Strahlentherapie.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von CAMCEVI beachten?

CAMCEVI DARF NICHT bei Ihnen angewendet werden:

- wenn Sie **eine Frau oder ein Kind jünger als 18 Jahre sind**.
- wenn Sie **allergisch** gegen Leuprorelin oder gegen ähnliche Arzneimittel, die Ihre Geschlechtshormone beeinflussen (GnRH-Agonisten), sind; Ihr Arzt wird Ihnen ggf. sagen, um welche Arzneimittel es sich dabei handelt.
- wenn Sie allergisch gegen einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- nach **chirurgischer Entfernung Ihrer Hoden**. Wenn Ihre Hoden entfernt wurden, kann dieses Arzneimittel nicht zur weiteren Senkung Ihrer Testosteronspiegel beitragen.
- als alleinige Behandlung, wenn Sie an Symptomen leiden, die von Druck auf das Rückenmark oder von einem Tumor an der Wirbelsäule herrühren. In diesem Fall darf CAMCEVI nur in Kombination mit anderen Arzneimitteln gegen Prostatakrebs angewendet werden.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Wenden Sie sich umgehend an einen Arzt, wenn die folgenden Symptome bei Ihnen auftreten:

- plötzlich auftretende Kopfschmerzen;
- Erbrechen;
- Sehverlust oder Doppeltsehen;
- Unfähigkeit, die Muskeln im oder um das Auge zu bewegen;
- veränderter Geisteszustand;
- frühe Symptome einer Herzinsuffizienz wie
 - o Erschöpfung;
 - o Anschwellen der Fußknöchel;
 - o vermehrter Harndrang in der Nacht;
 - o schwerere Symptome wie schnelle Atmung, Schmerzen im Brustkorb und Ohnmacht.

Dies können Anzeichen eines sogenannten Hypophysenapoplexes sein, bei dem es zu einer Einblutung in die Hirnanhangdrüse (Hypophyse, eine Drüse an der Unterseite des Gehirns) oder mangelnden Durchblutung der Drüse kommt. Ein Hypophysenapoplex kann durch einen Tumor der Hirnanhangdrüse bedingt sein und in seltenen Fällen nach Beginn der Behandlung auftreten. In den meisten Fällen tritt er innerhalb von zwei Wochen nach der ersten Dosis, manchmal schon innerhalb der ersten Stunde auf.

Im Zusammenhang mit Leuporelin wurden schwere Hautausschläge einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom und Toxische epidermale Nekrolyse (SJS/TEN) berichtet. Brechen Sie die Anwendung von Leuporelin ab und suchen Sie umgehend einen Arzt auf, wenn Sie eines der in Abschnitt 4 beschriebenen Symptome dieser schwerwiegenden unerwünschten Reaktionen der Haut bemerken.

Bitte sprechen Sie vor der Anwendung von CAMCEVI mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, wenn Sie

- kardiovaskuläre Anzeichen und Symptome wie einen schnellen, chaotischen Herzschlag entwickeln. Diese schnellen Herzschläge können zu Ohnmacht oder Krampfanfällen führen.
- Herz- oder Blutgefäßerkrankungen haben, einschließlich Herzrhythmusstörungen (Arrhythmie) oder Arzneimittel gegen diese Erkrankungen einnehmen. Das Risiko für Herzrhythmusstörungen kann bei Anwendung von CAMCEVI erhöht sein. Ihr Arzt wird Ihr Herz möglicherweise mittels eines Elektrokardiogramms (EKG) überwachen.
- Prostatakrebs haben, der sich auf Ihre Wirbelsäule oder Ihr Gehirn ausgedehnt hat. Ihr Arzt wird Sie in den ersten Wochen der Behandlung genauer überwachen.
- an Diabetes mellitus (hohen Blutzuckerwerten) leiden. CAMCEVI kann einen bestehenden Diabetes verschlechtern, daher müssen die Blutzuckerwerte von Menschen mit Diabetes häufiger überprüft werden.
- eine Fettleber haben (eine Erkrankung, bei der sich überschüssiges Fett in der Leber ansammelt).

Bitte sprechen Sie während der Behandlung mit CAMCEVI mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, wenn Sie

- einen Herzinfarkt erleiden. Zu den Symptomen zählen Schmerzen im Brustkorb, Atemnot, Schwindelgefühl und Schwitzen.
- einen Schlaganfall erleiden. Zu den Symptomen zählen eine einseitige Gesichtslähmung, Unfähigkeit zum Heben der Arme und undeutliche Sprache.
- einen Knochenbruch erleiden. Eine Behandlung mit CAMCEVI kann das Risiko von Knochenbrüchen aufgrund von Osteoporose (Abnahme der Knochendichte) erhöhen.
- einen Krampfanfall haben.
- bemerken, dass Ihre Blutzuckerwerte ansteigen. Ihr Arzt wird Ihre Blutzuckerwerte während der Behandlung überwachen.
- **Schwierigkeiten beim Wasserlassen** haben. Möglicherweise liegt eine Blockade in Ihrer Harnröhre vor. Ihr Arzt wird Sie in den ersten Wochen der Behandlung genau überwachen.
- Symptome einer **Rückenmarkskompression** entwickeln wie Schmerzen, Taubheitsgefühl oder

Schwäche in den Armen, Händen, Beinen oder Füßen. Ihr Arzt wird Sie in den ersten Wochen der Behandlung genau überwachen.

Probleme, die in den ersten Behandlungswochen auftreten können

Während der ersten Behandlungswochen kommt es allgemein zu einem kurzen Anstieg des männlichen Geschlechtshormons Testosteron im Blut. Dies kann zu einer zeitweiligen Verschlechterung krankheitsbedingter Symptome, aber auch zu neuen Symptomen führen, die zuvor nicht bei Ihnen aufgetreten sind. Hierzu gehören insbesondere:

- Knochenschmerzen;
- Probleme beim Wasserlassen, Schmerzen, Taubheitsgefühl oder Schwäche in den Armen, Händen, Beinen oder Füßen. Verlust der Kontrolle über Blase oder Darm aufgrund von Rückenmarkskompression
- Blut im Urin

Diese Symptome bessern sich häufig bei fortlaufender Behandlung. Sollte dies nicht der Fall sein, informieren Sie Ihren Arzt.

Vor Beginn der Behandlung mit CAMCEVI erhalten Sie möglicherweise ein anderes Arzneimittel, um den anfänglichen Testosteronanstieg in Ihrem Blut abzuschwächen. Möglicherweise müssen Sie dieses andere Arzneimittel auch während der Behandlung mit CAMCEVI noch einige Wochen lang weiternehmen.

Wenn CAMCEVI nicht hilft

Manche Patienten haben Tumoren, die nicht auf eine Senkung der Testosteronspiegel ansprechen. Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie der Meinung sind, dass die Wirkung von CAMCEVI zu schwach ist.

Anwendung von CAMCEVI zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden.

CAMCEVI kann bei gleichzeitiger Anwendung mit einigen Arzneimitteln zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen (z. B. Chinidin, Procainamid, Amiodaron, Sotalol, Dofetilid und Ibutilid) zu Wechselwirkungen führen. Es kann bei gleichzeitiger Anwendung mit einigen anderen Arzneimitteln wie Methadon (zur Schmerzlinderung und als Heroinersatz in der Suchtbehandlung), Moxifloxacin (ein Antibiotikum) und Antipsychotika, die bei schweren psychischen Erkrankungen eingesetzt werden, das Risiko für Herzrhythmusstörungen erhöhen.

Schwangerschaft und Stillzeit

Dieses Arzneimittel ist nicht für Frauen bestimmt.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Müdigkeit, Schwindel und Sehstörungen sind mögliche Nebenwirkungen einer Behandlung mit CAMCEVI. Wenn solche Nebenwirkungen bei Ihnen auftreten, dürfen Sie keine Fahrzeuge führen und keine Geräte oder Maschinen bedienen.

3. Wie wird CAMCEVI bei Ihnen angewendet?

CAMCEVI wird Ihnen von Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal alle 6 Monate als einmalige Injektion unter die Haut (subkutan) verabreicht.

Dieses Arzneimittel darf Ihnen nur von Ihrem Arzt oder von medizinischem Fachpersonal verabreicht werden, die sicherstellen, dass die Injektion korrekt unter die Haut und nicht in eine Vene erfolgt.

Nach der Injektion bildet das Arzneimittel eine feste Substanz, die über einen Zeitraum von 6 Monaten langsam Leuporelin an Ihren Körper abgibt.

In Kombination mit einer Strahlentherapie

Bei lokalisiertem Hochrisiko-Prostatakarzinom oder lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom kann dieses Arzneimittel vor oder begleitend zu einer Strahlentherapie angewendet werden. Lokalisiertes Hochrisiko-Prostatakarzinom bedeutet, dass es wahrscheinlich ist, dass sich der Krebs über das Prostatagewebe hinaus auf benachbartes Gewebe ausdehnt und dadurch zu einem lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom wird. Lokal fortgeschrittenes Prostatakarzinom bedeutet, dass sich der Krebs über das Becken hinaus auf benachbartes Gewebe wie Lymphknoten ausgedehnt hat.

Überwachung Ihrer Behandlung

Ihr Arzt wird Ihr Ansprechen auf die Behandlung durch Blutuntersuchungen, einschließlich Tests auf das prostataspezifische Antigen (PSA), überwachen.

Wenn Sie eine größere Menge von CAMCEVI erhalten haben, als Sie sollten

Die Injektion wird Ihnen durch einen Arzt oder entsprechend geschulte Mitarbeiter verabreicht, eine Überdosierung ist daher unwahrscheinlich. Falls Sie versehentlich zu viel von dem Arzneimittel erhalten haben, wird Ihr Arzt Sie überwachen und bei Bedarf zusätzlich behandeln.

Wenn eine Dosis CAMCEVI vergessen wurde

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie der Meinung sind, dass Ihre sechsmonatliche Dosis CAMCEVI vergessen wurde.

Was geschieht bei einem Abbruch der Behandlung mit CAMCEVI?

Die Behandlung von Prostatakrebs mit CAMCEVI ist allgemein langfristig ausgelegt. Auch wenn Ihre Symptome sich bessern oder ganz verschwinden, sollte die Therapie daher nicht zu früh abgebrochen werden. Wenn die Behandlung zu früh beendet wird, können Ihre Beschwerden zurückkehren. Brechen Sie die Behandlung nicht ohne vorherige Absprache mit Ihrem Arzt frühzeitig ab.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Wenden Sie sich umgehend an einen Arzt, wenn die folgenden Symptome bei Ihnen auftreten:

- plötzlich auftretende Kopfschmerzen;
- Erbrechen;
- Sehverlust oder Doppeltsehen;
- Unfähigkeit, die Muskeln im oder um das Auge zu bewegen;
- Veränderter Geisteszustand;
- frühe Symptome einer Herzinsuffizienz wie
 - o Erschöpfung;
 - o Anschwellen der Fußknöchel;
 - o vermehrter Harndrang in der Nacht;
 - o schwerere Symptome wie schnelle Atmung, Schmerzen im Brustkorb und Ohnmacht.

Dies können Anzeichen eines sogenannten Hypophysenapoplexes sein, bei dem es zu einer Einblutung in die Hirnanhangdrüse (Hypophyse, eine Drüse an der Unterseite des Gehirns) oder mangelnden Durchblutung der Drüse kommt. Ein Hypophysenapoplex kann durch einen Tumor der Hirnanhangdrüse bedingt sein und in seltenen Fällen nach Beginn der Behandlung auftreten. In den meisten Fällen tritt er innerhalb von zwei Wochen nach der ersten Dosis, manchmal schon innerhalb der ersten Stunde auf.

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

- Wenn Sie rötliche, nicht erhabene, zielscheibenartige oder kreisförmige Flecken am Rumpf, oft

mit Blasen in der Mitte, Abschälen der Haut, Geschwüre in Mund, Rachen und Nase sowie an den Genitalien und Augen feststellen. Diesen schweren Hautausschlägen können Fieber und grippeähnliche Symptome vorausgehen (Stevens-Johnson-Syndrom/Toxische epidermale Nekrolyse).

- Hautrötung und juckender Ausschlag. (Toxischer Hautausschlag)
- Eine Hautreaktion, die rote Punkte oder Flecken auf der Haut hervorruft, die wie eine Zielscheibe aussehen, mit einer dunkelroten Mitte und heller roten Ringen darum herum (Erythema multiforme).

Anfängliche Nebenwirkungen

Während der ersten Behandlungswoche kommt es allgemein zu einem kurzen Anstieg des männlichen Geschlechtshormons Testosteron im Blut. Dies kann zu einer zeitweiligen Verschlechterung der krankheitsbedingten Symptome, aber auch zu neuen Symptomen führen, die zuvor nicht bei Ihnen aufgetreten sind. Hierzu gehören insbesondere:

- Knochenschmerzen;
- Probleme beim Wasserlassen, Schmerzen, Taubheitsgefühl oder Schwäche in den Armen, Händen, Beinen oder Füßen, Verlust der Kontrolle über Blase oder Darm, die Symptome einer Rückenmarkskompression sein können;
- Blut im Urin.

Möglicherweise gibt Ihr Arzt Ihnen zu Beginn der Behandlung ein anderes Arzneimittel, um diese anfänglichen Nebenwirkungen zu reduzieren (siehe auch Abschnitt 2 „Probleme, die in den ersten Behandlungswochen auftreten können“)

Nebenwirkungen an der Injektionsstelle

Die folgenden Nebenwirkungen können nach der Injektion im Bereich der Injektionsstelle auftreten:

- leichtes Brennen und Taubheitsgefühl unmittelbar nach der Injektion (sehr häufig, kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen);
- Schmerzen, Bluterguss und stechendes Gefühl nach der Injektion (häufig, kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen);
- Jucken und Verhärtung der Haut im Bereich der Injektionsstelle (gelegentlich, kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen);
- Schädigung oder wundte Haut an der Injektionsstelle (selten, kann bis zu 1 von 1 000 Behandelten betreffen); abgestorbenes Gewebe an der Injektionsstelle (sehr selten, kann bis zu 1 von 10 000 Behandelten betreffen).

Diese Nebenwirkungen sind leicht und halten nicht lange an. Sie treten nur zum Zeitpunkt der Injektion auf. Wenn Sie diese Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

Sehr häufige Nebenwirkungen (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Hitzewallungen;
- blaue Flecken und/oder Hautrötung;
- Müdigkeit.

Häufige Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Erkältungserscheinungen (Nasopharyngitis);
- Übelkeit, Durchfall, Magen-/Darm-Entzündung (Gastroenteritis/Colitis);
- Juckreiz;
- Nachtschweiß;
- Gelenkschmerzen, Schmerzen in Armen und Beinen, Muskelschmerzen und -ziehen;
- stärkerer Harndrang als sonst, auch während der Nacht, Schwierigkeiten beim Wasserlassen, Schmerzen beim Wasserlassen, unzureichendes Wasserlassen oder seltenerer Harndrang;
- Schmerzhaftigkeit und/oder Schwellung der Brust, Verkleinerung der Hoden, Hodenschmerzen, Unfruchtbarkeit, Erektionsstörung, verringerte Penisgröße;
- Episoden von Schüttelfrost mit hohem Fieber (Rigor), Schwäche, allgemeines Unwohlsein (Malaise);
- Veränderung der Ergebnisse von Laborbluttests (verlängerte Blutungszeit, Veränderung

der Blutwerte, verringerte Anzahl an roten Blutkörperchen /niedrige Anzahl an roten Blutkörperchen).

Gelegentliche Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Harnwegsinfektion (HWI), lokale Hautinfektion;
- Verschlechterung eines Diabetes mellitus;
- ungewöhnliche Träume, Depression, verminderte Libido (sexuelles Verlangen);
- Schwindel, Kopfschmerzen, Gefühlsverlust in einem Teil des Körpers (teilweise oder vollständig), Schlaflosigkeit, ungewöhnliche Geschmacks- und/oder Geruchsveränderung;
- Schwindel und Gleichgewichtsverlust (Vertigo);
- Veränderungen im Elektrokardiogramm (EKG) (QT Verlängerung);
- Herzinfarkt. Zu den Symptomen zählen Schmerzen im Brustkorb, Atemnot, Schwindelgefühl und Schwitzen;
- Hoher oder niedriger Blutdruck;
- laufende Nase, Atemnot;
- Verstopfung, Mundtrockenheit, Verdauungsstörung mit Beschwerden wie voller Magen, Magenschmerzen, Aufstoßen, Übelkeit, Erbrechen, brennendes Gefühl im Magen (Dyspepsie), Erbrechen;
- Feuchtkalte Haut, vermehrtes Schwitzen;
- Rückenschmerzen, Muskelkrämpfe;
- Blasenkrämpfe, Blut im Urin, überaktive Blase (Bedürfnis, Wasser zu lassen, bevor die Blase voll ist), Harnverhalt;
- vergrößerte Brust, Probleme mit den Hoden (z.B. Schwellung, Rötung oder Überwärmung des Skrotums, Schmerzen oder Beschwerden im Beckenbereich);
- Schläfrigkeit (Lethargie), Schmerzen und Fieber;
- Veränderungen der Ergebnisse von Laborbluttests, Gewichtszunahme.

Seltene Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 1 000 Behandelten betreffen)

- unkontrollierte und unwillkürliche Körperbewegungen;
- Ohnmacht, Kollaps;
- Blähungen und Aufstoßen;
- Haarausfall, Hautpickel;
- Brustschmerzen.

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

- Lungenentzündung (interstitielle Lungenerkrankung);
- Idiopathische intrakranielle Hypertonie (erhöhter Druck im Schädelinneren, gekennzeichnet durch Kopfschmerzen, Doppeltsehen und andere Sehprobleme sowie Klingeln oder Summen in einem oder beiden Ohren).

Die folgenden schwerwiegenden allergischen Reaktionen wurden bei Arzneimitteln berichtet, die derselben Wirkstoffklasse wie CAMCEVI angehören.

- Schwierigkeiten beim Atmen oder Schwindelgefühl (selten).

Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei anderen Arzneimitteln berichtet, die Leuprorelin enthalten.

- Anschwellen von Händen und Füßen (Ödeme);
- Symptome einer Lungenembolie (Blutgerinnsel in den die Lunge versorgenden Gefäßen), einschließlich Schmerzen im Brustkorb, Kurzatmigkeit, Schwierigkeiten beim Atmen und Bluthusten;
- spürbar schneller, starker oder unregelmäßiger Herzschlag;
- Muskelschwäche;
- Schüttelfrost;
- Hautausschlag;
- Gedächtnisstörungen;
- Sehstörung;
- Muskelschwund/Verlust von Muskelgewebe nach längerem Gebrauch.

- Osteoporose, eine Erkrankung, bei der die Knochen brüchig und schwach werden und daher ein höheres Risiko für Knochenbrüche besteht.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei Arzneimitteln berichtet, die derselben Wirkstoffklasse wie CAMCEVI angehören.

- Krampfanfälle.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist CAMCEVI aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Umverpackung nach „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

CAMCEVI vor der Anwendung auf Raumtemperatur (15 °C bis 25 °C) anwärmen lassen. Dies dauert etwa 15 bis 20 Minuten.

Nach dem Herausnehmen aus dem Kühlschrank kann dieses Produkt in der Originalverpackung bei Raumtemperatur (unter 25 °C) bis zu acht Wochen lang aufbewahrt werden. Entsorgen Sie es, wenn es nicht innerhalb von acht Wochen verbraucht wird.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was CAMCEVI enthält

- Der Wirkstoff ist: Leuprorelin. Eine Fertigspritze mit Depot-Injektionssuspension enthält Leuprorelin-Mesylat entsprechend 42 mg Leuprorelin.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Polymilchsäure und N-Methylpyrrolidon.

Wie CAMCEVI aussieht und Inhalt der Packung

CAMCEVI ist eine Depot-Injektionssuspension. Die Fertigspritze enthält eine gebrochen weiße bis blassgelbe, viskose und opalisierende Suspension.

CAMCEVI ist in einer Packung mit 1 Fertigspritze und 1 sterilen Sicherheitskanüle erhältlich.

Pharmazeutischer Unternehmer

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n

Edifici Est, 6ª Planta

08039 Barcelona

Spanien

Hersteller

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

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / ES / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LU / MT /
NL / NO / PL / PT / RO / SE / SI / SK
Accord Healthcare S.L.U.
Tel.: +34 93 301 00 64

EL
Win Medica A.E.
Τηλ: +30 210 74 88 821

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittelagentur verfügbar <https://www.ema.europa.eu>.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

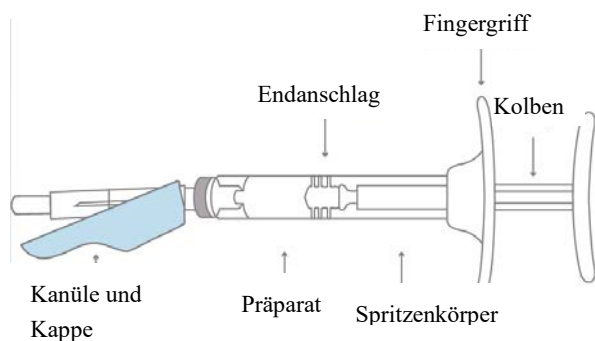
Befolgen Sie die Anweisungen, um CAMCEVI vor der Verabreichung richtig vorzubereiten.

Wichtig: CAMCEVI vor der Anwendung auf Raumtemperatur (15 °C bis 25 °C) erwärmen lassen. Während der Verabreichung wird das Tragen von Handschuhen empfohlen.

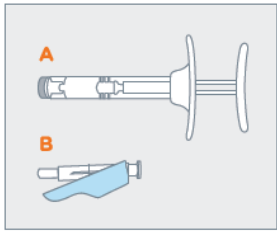
CAMCEVI enthält:

- Eine Blisterpackung enthält eine sterile Fertigspritze
- Eine sterile Sicherheitskanüle

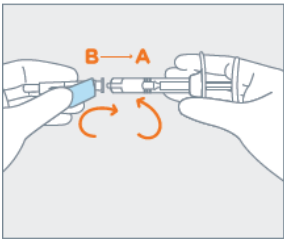
Zusammengesetzte Fertigspritze:



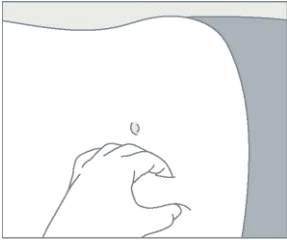
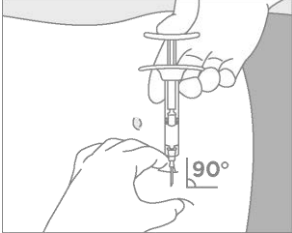
Schritt 1 - Vorbereitung des Arzneimittels:

	Auf Raumtemperatur erwärmen lassen und Inhalt prüfen • CAMCEVI aus dem Kühlschrank nehmen. • CAMCEVI vor der Anwendung auf Raumtemperatur (15 °C bis 25 °C) anwärmen lassen. Dies dauert etwa 15 bis 20 Minuten. • Den Umkarton auf einer flachen, sauberen, trockenen Oberfläche öffnen und die Blisterpackung und den Beutel entnehmen. Die CAMCEVI Fertigspritze (A) aus der Blisterpackung entnehmen. Die Sicherheitskanüle (B) aus dem Beutel entnehmen. Inhalt der Packung prüfen. Nicht verwenden, wenn eine der Komponenten beschädigt ist. • Verfalldatum der Spritze prüfen. Nicht verwenden, wenn das Verfalldatum überschritten ist. • Das Arzneimittel vor der Anwendung visuell prüfen. Die Fertigspritze sollte eine gebrochen weiße bis blassgelbe, viskose, opalisierende Suspension enthalten. Nicht verwenden, wenn im Spritzenkörper Fremdpartikel erkennbar sind.
---	--

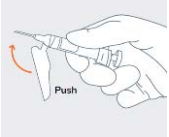
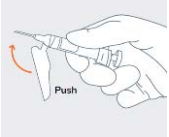
Schritt 2 - Zusammensetzen der Spritze:

Kanüle anbringen 	• Die graue Schutzkappe von der Spritze (A) entfernen. • Die Kanüle (B) am Ende der Spritze (A) anbringen, indem man sie aufdrückt und etwa eine Dreivierteldrehung im Uhrzeigersinn dreht, bis die Nadel fest sitzt. Nicht überdrehen. Falls die CAMCEVI-Fertigspritze bzw. Nadel durch Überdrehen der Kanüle zerbricht, die Spritze entsorgen.
--	--

Schritt 3 - Verabreichung:

Injektionsstelle vorbereiten  Injektion verabreichen 	• Eine Injektionsstelle im oberen oder mittleren Bauchbereich wählen, an der ausreichend weiches oder loses Unterhautgewebe vorhanden ist. Die Injektionsstelle sollte regelmäßig gewechselt werden. • Injektionsstelle mit einem Alkoholtupfer abwischen. NICHT in Bereiche mit grobem oder fibrösem Unterhautgewebe oder an Stellen injizieren, die Reibung oder Druck ausgesetzt sind (z. B. durch einen Gürtel oder einen Kleidungsbund). • Die Schutzkappe von der Kanüle (B) abziehen. Die Haut um die Injektionsstelle mit einer Hand zu einer Falte zusammendrücken. Kanüle im Winkel von 90° einstechen und dann die Hautfalte loslassen. • Den gesamten Inhalt der Spritze in einer langsamen, gleichmäßigen Bewegung injizieren, dann die Kanüle im gleichen 90°-Winkel wie beim Einstechen herausziehen. Eine intraarterielle oder intravenöse Injektion ist unbedingt zu vermeiden.
---	---

Schritt 4 - Kanüle und Fertigspritze entsorgen

Nadelschutz <table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="204 1272 499 1346">Daumen-Aktivierung</th><th data-bbox="499 1272 810 1346">Oberflächen-Aktivierung</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="204 1346 499 1496">  </td><td data-bbox="499 1346 810 1496">  </td></tr> <tr> <td data-bbox="204 1496 499 1688">  </td><td data-bbox="499 1496 810 1688">  </td></tr> </tbody> </table>	Daumen-Aktivierung	Oberflächen-Aktivierung					• Sofort nach dem Zurückziehen der Kanüle, den Sicherheitsschutz mit einem Finger/Daumen oder einer flachen Oberfläche aktivieren und drücken, bis dieser die Nadelspitze vollständig bedeckt und einrastet. • Ein hörbares und fühlbares "Klicken" bestätigt die gesicherte Position. Prüfen Sie, ob die Sicherheitsabdeckung vollständig eingerastet ist. Die benutzte Spritze mit aufgesetztem Kanülenschutz in einem geeigneten stichfesten Abfallbehälter entsorgen. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.
Daumen-Aktivierung	Oberflächen-Aktivierung						
	