VIÐAUKI I

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

CAMCEVI 42 mg stungulyf, forðadreifa

2. INNIHALDSLÝSING

Hver áfyllt sprauta með stungulyfi, forðadreifu inniheldur leuprorelin mesilat sem jafngildir 42 mg leuprorelin.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, forðadreifa.

Áfyllt sprauta með beinhvítri til ljósgulri seigfljótandi og ópallýsandi dreifu.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

CAMCEVI er ætlað sem meðferð á langt gengnu hormónaháðu krabbameini í blöðruhálskirtli og sem meðferð við staðbundnu, hááhættu (high-risk localised) hormónaháðu krabbameini í blöðruhálskirtli og hormónaháðu krabbameini í blöðruhálskirtli sem vaxið hefur út fyrir mörk kirtilsins (locally advanced), í samsetningu með geislameðferð.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Fullorðnir sjúklingar með krabbamein í blöðruhálskirtli

CAMCEVI á að gefa undir leiðsögn heilbrigðisstarfsfólks sem hefur viðeigandi sérfræðiþekkingu til að fylgjast með svörun við meðferðinni.

CAMCEVI 42 mg er gefið sem stök inndæling undir húð á sex mánaða fresti. Lausnin, sem gefin er með inndælingu, myndar forðadreifieiningu af lyfinu á föstu formi sem sér fyrir samfelldri losun leuprorelins á sex mánuðum.

Yfirleitt er meðferð á langt gengnu krabbameini í blöðruhálskirtli með leuprorelini langtímameðferð og skal því ekki hætta meðferð þegar sjúkdómshlé verður eða ástand lagast.

Nota má leuprorelin sem undirbúningsmeðferð (neoadjuvant) eða viðbótarmeðferð (adjuvant), ásamt geislameðferð, við staðbundnu, hááhættu (high-risk localised) krabbameini í blöðruhálskirtli og krabbameini í blöðruhálskirtli sem vaxið hefur út fyrir mörk kirtilsins (locally advanced).

Fylgjast skal með svörun við leuprorelini með því að meta klínískt ástand og mæla gildi sértæks mótefnisvaka blöðruhálskirtils (PSA, prostate specific antigen) í sermi. Klínískar rannsóknir hafa sýnt fram á að testósteróngildi hækka á fyrstu 3 dögum meðferðar hjá flestum sjúklingum sem ekki hafa farið í eistnanám og lækka síðan niður fyrir þau gildi sem nást eftir vönun með lyfjum innan 3 til 4 vikna. Þegar

því er náð héldust gildin eins og þau hefðu orðið við vönun svo lengi sem meðferð með leuprorelini var haldið áfram (< 1% testósterón hækkun á ný). Ef svörun sjúklings virðist vera minni en ákjósanlegt er þá er ráðlagt að fá staðfestingu á að testósteróngildi í sermi hafi náð þeim gildum sem sjást við vönun eða haldist við þau gildi.

Halda má meðferð með GnRH-örvum áfram hjá sjúklingum með krabbamein í blöðruhálskirtli með meinvörpum sem ekki svarar hormónahvarfsmeðferð og hafa ekki verið vanaðir með skurðaðgerð og eru á meðferð með GnRH-örvum, eins og leuprorelini, og koma til greina í meðferð með hemlum á myndun andrógens eða hemlum á andrógenviðtaka.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrna-/lifrarstarfsemi
Ekki hafa verið gerðar klínískar rannsóknir á sjúklingum með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi.

Börn
Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun leuprorelins hjá börnum á aldrinum 0 til 18 ára (sjá einnig kafla 4.3). Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

CAMCEVI skal aðeins gefið undir húð af heilbrigðisstarfsmönnum sem þekkja þessar aðferðir. Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um gjöf lyfsins.

Forðast skal til hins ýtrasta inndælingu í slagæð eða bláæð.

Skipta skal reglulega um stungustað eins og gildir fyrir önnur lyf sem gefin eru með inndælingu undir húð.

4.3 Frábendingar

Hvorki á að nota CAMCEVI handa konum né börnum.

Ofnæmi fyrir virka efninu, öðrum GnRH-örvum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Notkun hjá sjúklingum sem hafa farið í eistnanám (eins og við á um aðra GnRH-örva veldur leuprorelin ekki frekari lækkun á testósteróni í sermi við vönun með skurðaðgerð).

Sem eina meðferðin hjá sjúklingum með krabbamein í blöðruhálskirtli og mænufergingu (spinal cord compression) eða vísbendingu um meinvörp í mænu (sjá einnig kafla 4.4).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur um notkun

Andrógenbælandi meðferð getur lengt QT-bilið

Áður en meðferð með leuprorelini er hafin hjá sjúklingum með sögu um eða áhættuþætti fyrir QT-lengingu og hjá sjúklingum sem eru á samhliðameðferð með lyfjum sem gætu lengt QT-bilið (sjá kafla 4.5) eiga læknar að meta hlutfall ávinnings og áhættu, þar á meðal hættuna á Torsade de pointes. Íhuga skal reglubundið eftirlit með hjartalínuritum og blóðsöltum.

Hjarta- og æðasjúkdómar

Í tengslum við notkun GnRH-örva hjá körlum hefur verið tilkynnt um aukna hættu á blóðþurrðarsjúkdómi í hjarta, hjartaskyndidauða og slagi. Byggt á líkindahlutfalli sem tilkynnt hefur verið um, virðist áhættan vera lítil og skal metin vandlega ásamt áhættuþáttum hjarta- og æðasjúkdóma við ákvörðun meðferðar hjá sjúklingum með krabbamein í blöðruhálskirtli. Fylgjast skal með sjúklingum sem fá GnRH-örva varðandi teikn og einkenni um hjarta- og æðasjúkdóma og meðhöndla samkvæmt núgildandi klínískum starfsvenjum.

Tímabundin hækkun testósteróns

Eins og aðrir GnRH-örvar veldur leuprorelin tímabundinni hækkun á sermisþéttni testósteróns, tvíhýdrótestósteróns og súrum fosfatasa á fyrstu viku meðferðar. Sjúklingar geta fundið fyrir því að einkenni versni eða ný einkenni komi fram, þar með talið verkur í beinum, taugakvilli, blóð í þvagi eða teppa í þvagrás eða blöðruhálsi (sjá kafla 4.8). Þessi einkenni hjaðna venjulega við áframhaldandi meðferð.

Íhuga skal notkun viðeigandi and-andrógens til viðbótar, sem hefja skal 3 dögum áður en leuprorelin meðferð er hafin, og henni haldið áfram fyrstu tvær til þrjár vikur meðferðar. Skýrt hefur verið frá því að þetta vinni á móti áhrifum af hækkun testósteróns í sermi í upphafi.

Leuprorelin leiðir ekki til frekari lækkunar á sermisgildum testósteróns hjá körlum eftir vönun með skurðaðgerð.

Beinþéttni

Í birtum læknisfræðilegum greinum hefur verið greint frá minnkaðri beinþéttni hjá körlum sem hafa farið í eistnanám eða fengið meðferð með GnRH-örvum (sjá kafla 4.8).

And-andrógen meðferð eykur marktækt hættu á beinbrotum vegna beinþynningar. Um þetta eru einungis fyrirliggjandi takmarkaðar upplýsingar. Beinbrot vegna beinþynningar komu fram hjá 5% sjúklinga eftir 22 mánaða meðferð, þar sem beitt var lyfjameðferð sem veldur andrógenskorti, og hjá 4% sjúklinga eftir 5 til 10 ára meðferð. Hættan á beinbrotum vegna beinþynningar er almennt meiri en hættan á beinbrotum vegna meinvarpa.

Að frátöldum langvarandi testósterónskorti getur hækkandi aldur, reykingar og neysla áfengra drykkja, offita og ónóg hreyfing stuðlað að beinþynningu.

Blæðing frá heiladingli

Við eftirlit eftir markaðssetningu hefur verið skýrt frá mjög sjaldgæfum tilvikum dingulblæðingar (pituitary apoplexy) (klínískt heilkenni í kjölfar fleygdreps í heiladingli) eftir gjöf GnRH-örva, sem flest koma fram innan tveggja vikna frá fyrsta skammti og sum á innan við klukkutíma. Í þessum tilvikum komu blæðingar í heiladingli fram sem skyndilegur höfuðverkur, uppköst, sjónbreytingar, augnvöðvalömun, breyting á andlegri líðan og stundum lost (cardiovascular collapse). Tafarlausrar læknisaðstoðar er krafist.

Efnaskiptabreytingar

Tilkynnt hefur verið um hækkun blóðsykurs og aukna hættu á að fá sykursýki hjá körlum sem fá GnRH-örva. Hækkun blóðsykurs getur gefið til kynna byrjun á sykursýki eða versnandi sykurstjórn hjá sjúklingum með sykursýki. Fylgjast skal reglulega með blóðsykri og/eða sykurtengdum blóðrauða (HbA1c) hjá sjúklingum sem fá GnRH-örva og meðhöndla sem hækkun á blóðsykri eða sykursýki samkvæmt viðteknum starfsvenjum. Efnaskiptabreytingar sem tengjast GnRH-örvum geta einnig falið í sér fitulifur.

Krampar

Eftir markaðssetningu hafa komið fram tilkynningar um krampa hjá sjúklingum á meðferð með leuprorelini með eða án sögu um áhættuþætti (sjá kafla 4.8). Meðhöndla skal krampa samkvæmt núgildandi klínískum starfsvenjum.

Sjálfvakinn innankúpuháþrýstingur

Tilkynnt hefur verið um sjálfvakinn innankúpuháþrýsting (sýndarheilaæxli) hjá sjúklingum sem fá leuprorelin. Vara skal sjúklinga við teiknum og einkennum um innankúpuháþrýsting, meðal annars slæmum og endurteknum höfuðverk, sjóntruflunum og eyrnasuði. Ef fram kemur sjálfvakinn innankúpuháþrýstingur, skal íhuga að hætta notkun leuprorelins.

Alvarlegar aukaverkanir í húð
Alvarlegar aukaverkanir í húð, þar með talið Stevens-Johnson heilkenni og húðþekjudrepslos sem geta verið lífshættulegar eða banvænar, hafa verið tilkynntar í tengslum við meðferð með leuprorelini. Við útgáfu lyfseðils skal upplýsa sjúklinga um teikn og einkenni og fylgjast náið með þeim með tilliti til alvarlegra húðviðbragða. Ef teikn eða einkenni sem benda til þessara viðbragða koma fram skal samstundis hætta notkun leuprorelins og íhuga aðra meðferð (eftir því sem við á).

Önnur tilvik

Greint hefur verið frá tilvikum um teppu í þvagrás og mænufergingu við notkun GnRH-örva sem getur leitt til lömunar með eða án banvænna fylgikvilla. Komi mænuferging fram eða ef nýrnastarfsemi skerðist skal hefja venjubundna meðferð við þessum fylgikvillum.

Fylgjast skal vel með sjúklingum með meinvörp í hryggjaliðum og/eða heila sem og sjúklingum með teppu í þvagfærum fyrstu vikur meðferðar.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Engar rannsóknir á lyfjahvarfamilliverkunum hafa verið gerðar. Ekki hefur verið greint frá milliverkunum leuprorelins við önnur lyf.

Þar sem andrógenbælandi meðferð getur lengt QT-bilið, á að íhuga vandlega samhliðanotkun leuprorelins með lyfjum sem þekkt er að lengja QT-bil eða lyfjum sem geta orsakað Torsade de pointes eins og lyf við hjartsláttartruflunum af flokki IA (t.d. kínidín, disopyramid) eða af flokki III (t.d. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), metadon, moxifloxacin, geðrofslyf o.s.frv. (sjá kafla 4.4).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

CAMCEVI er ekki ætlað konum.

Byggt á niðurstöðum úr dýrarannsóknum og verkunarmáta getur leuprorelin skert frjósemi hjá frjóum körlum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Lyf sem innihalda leuprorelin hafa lítil áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Notkun þessa lyfs getur valdið þreytu, sundli eða sjóntruflunum (sjá kafla 4.8). Ráðleggja skal sjúklingum að aka hvorki né stjórna vélum ef þessara aukaverkana verður vart.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi lyfsins

Aukaverkanir sem koma fram við notkun lyfja sem innihalda leuprorelin eru einkum vegna sérhæfðrar lyfjafræðilegrar virkni leuprorelins, þ.e. hækkaðra eða lækkaðra gilda ákveðinna hormóna. Algengustu aukaverkanirnar sem greint hefur verið frá eru hitakóf, ógleði, lasleiki og þreyta og tímabundin, staðbundin erting á stungustað. Væg til í meðallagi mikil hitakóf koma fram hjá um 58% sjúklinga.

Tafla yfir aukaverkanir

Greint var frá eftirtöldum aukaverkunum í klínískum rannsóknum á stungulyfjum sem innihalda leuprorelin hjá sjúklingum með langt gengið krabbamein í blöðruhálskirtli. Tíðni aukaverkana er flokkuð sem mjög algengar (≥1/10), algengar (≥1/100, <1/10), sjaldgæfar (≥1/1.000, <1/100), mjög sjaldgæfar (≥1/10.000, <1/1.000) og koma örsjaldan fyrir (<1/10.000), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Tafla 1: Aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um í stungulyfjum sem innihalda leuprorelin

Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	
algengar	nefkoksbólga
sjaldgæfar	þvagfærasýkingar, staðbundin húðsýking
Blóð og eitlar	
algengar	blóðfræðilegar breytingar, blóðleysi
Efnaskipti og næring	
sjaldgæfar	versnun á sykursýki
Geðræn vandamál	
sjaldgæfar	óeðlilegar draumfarir, þunglyndi, minnkuð kynhvöt
Taugakerfi	
sjaldgæfar	sundl, höfuðverkur, minnkað húðskyn, svefnleysi, truflun á bragðskyni, truflun á lyktarskyni, svimi
mjög sjaldgæfar	óeðlilegar, ósjálfráðar hreyfingar
tíðni ekki þekkt	sjálfvakinn innankúpuháþrýstingur (sýndarheilaæxli) (sjá kafla 4.4)
Hjarta	
sjaldgæfar	QT-lenging (sjá kafla 4.4 og 4.5), hjartadrep (sjá kafla 4.4)
Æðar	
mjög algengar	hitakóf
sjaldgæfar	háþrýstingur, lágþrýstingur
mjög sjaldgæfar	yfirlið, lost
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	
sjaldgæfar	nefrennsli (rhinorrhoea), mæði
tíðni ekki þekkt	millivefslungnasjúkdómur
Meltingarfæri	
algengar	ógleði, niðurgangur, maga- og garnabólga/ristilbólga
sjaldgæfar	hægðatregða, munnþurrkur, meltingartruflanir, uppköst
mjög sjaldgæfar	uppþemba, ropi
Húð og undirhúð	
mjög algengar	flekkblæðing, hörundsroði
algengar	kláði, nætursviti

sjaldgæfar	þvöl húð, aukin svitamyndun
mjög sjaldgæfar	hárlos, húðútbrot
tíðni ekki þekkt	Stevens-Johnson heilkenni/húðþekjudrepslos (sjá kafla 4.4), eitrunarútbrot, regnbogaroði
Stoðkerfi og bandvefur	
algengar	liðverkir, verkir í útlimum, vöðvaverkir, stirðleiki, máttleysi
sjaldgæfar	bakverkur, sinadráttur
Nýru og þvagfæri	
algengar	fátíðari þvaglát, erfiðleikar við þvaglát, þvaglátstregða, næturþvaglát, þvagþurrð
sjaldgæfar	krampi í þvagblöðru, blóð í þvagi, enn tíðari þvaglát. þvagteppa
Æxlunarfæri og brjóst	
algengar	eymsl í brjóstum, rýrnun eistna, verkur í eistum, ófrjósemi, stækkun brjóstvefs (breast hypertrophy), ristruflanir, minnkaður getnaðarlimur
sjaldgæfar	brjóstastækkun (gynaecomastia), getuleysi, kvillar í eistum
mjög sjaldgæfar	verkur í brjósti
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	
mjög algengar	þreyta, sviði á stungustað, dofi á stungustað
algengar	lasleiki, verkur á stungustað, mar á stungustað, stingir á stungustað
sjaldgæfar	kláði á stungustað, herslismyndun á stungustað, svefnhöfgi, verkir, hiti
mjög sjaldgæfar	sár á stungustað
koma örsjaldan fyrir	drep á stungustað
Rannsóknaniðurstöður	
algengar	aukning á kreatínínfosfókínasa í blóði, lenging á blóðstorkutíma
sjaldgæfar	aukning á alanínamínótransferasa, aukning þríglýseríða í blóði, lenging á prótrombíntíma, þyngdaraukning

<u>Lýsing á völdum aukaverkunum</u>

Almennt hefur verið greint frá öðrum aukaverkunum við meðferð með leuprorelini, m.a. bjúg í útlimum, lungnablóðreki, hjartsláttarónotum, vöðvaverkjum, breytingu á húðskyni, vöðvaslappleika, kuldahrolli, útbrotum, minnisleysi og sjóntruflunum. Við langtímanotkun lyfja í þessum flokki hefur vöðvarýrnun komið fram. Mjög sjaldan hefur verið greint frá fleygdrepi í fyrirliggjandi kirtilæxli í heiladingli, bæði eftir notkun stutt- og langvirkra GnRH-örva. Mjög sjaldan hefur verið greint frá blóðflagnafæð og hvítfrumnafæð. Greint hefur verið frá breytingum á sykurþoli.

Greint hefur verið frá krömpum eftir gjöf hliðstæðna við GnRH-örva (sjá kafla 4.4).

Staðbundnar aukaverkanir, sem greint hefur verið frá eftir inndælingu á lyfjum sem innihalda leuprorelin eru svipaðar þeim aukaverkunum sem oft koma fram við notkun sambærilegra lyfja sem gefin eru undir húð. Almennt eru þessar staðbundnu aukaverkanir eftir inndælingu undir húð vægar og hefur verið lýst sem skammvinnum.

Mjög sjaldan hefur verið greint frá bráðaofnæmis/bráðaofnæmislíkum viðbrögðum eftir gjöf hliðstæðna við GnRH-örva.

Breytingar á beinþéttni

Í birtum læknisfræðilegum greinum hefur verið skýrt frá minnkaðri beinþéttni hjá körlum sem hafa farið í eistanám eða verið í meðferð með GnRH-hliðstæðu. Búast má við að við langtímameðferð með leuprorelini geti komið í ljós aukin einkenni um beinþynningu. Varðandi aukna hættu á beinbrotum vegna beinþynningar (sjá kafla 4.4).

Versnun teikna og einkenna sjúkdómsins

Meðferð með leuprorelini getur valdið versnun á teiknum og einkennum sjúkdómsins fyrstu vikurnar. Ef ástand eins og meinvörp í hryggjarliðum og/eða þvagteppa eða blóð í þvagi eykst geta taugakvillar komið fram svo sem máttleysi og/eða dofi í fótleggjum eða einkenni frá þvagfærum versnað.

Klínísk reynsla af staðbundnu þoli húðar með CAMCEVI

Staðbundið þol húðar fyrir CAMCEVI var metið í aðalrannsókninni FP01C-13-001 út frá fjórum þáttum: kláða, roða, sviða og náladofa. Af þeim 137 einstaklingum sem fengu CAMCEVI inndælingu undir húð sýndu flestir einstaklingar enga eða væga ertingu í húð eftir inndælingu. Yfirleitt voru staðbundnu tilvikin sem tilkynnt var um, væg til í meðallagi alvarleg og gengu til baka.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

4.9 Ofskömmtun

Ekki er tilhneiging til misnotkunar leuprorelins og eru litlar líkur á ofskömmtun með vilja. Ekki hefur verið greint frá misnotkun eða ofskömmtun við klíníska meðferð með leuprorelini en eigi of mikil útsetning sér stað er mælt með eftirfylgni og viðeigandi stuðningsmeðferð.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Innkirtlalyf, hliðstæður við gónadótrópínleysandi hormón.
ATC flokkur: L02AE02

Verkunarháttur

Leuprorelin mesilat er samtengdur nonapeptíð-örvi náttúrulega gónadótrópín leysihormónsins (GnRH) sem, við samfellda notkun, hemur seytingu gónadótrópíns úr heiladingli og bælir steramyndun í eistum karla. Þessi áhrif ganga til baka þegar lyfjameðferð er hætt. Hins vegar er örvinn virkari en náttúrulega hormónið og sá tími sem líður þar til testósteróngildi verða eðlileg á ný getur verið mismunandi hjá sjúklingum.

Lyfhrif

Notkun leuprorelins veldur því að í upphafi hækka blóðgildi gulbúsörvandi hormóns (LH) og eggbúsörvandi hormóns (FSH) sem leiðir til tímabundinnar hækkunar á gildum kynhormónanna testósteróns og tvíhýdrótestósteróns hjá körlum. Samfelld notkun leuprorelins veldur því að gildi LH og FSH lækka. Hjá körlum lækkar testósterón niður fyrir gildi sem fást við vönun (≤50 ng/dl).

Eftir fyrsta skammt leuprorelins jókst meðalgildi testósteróns í sermi tímabundið og fór síðan niður fyrir gildi sem fást við vönun (≤5 ng/dl) innan 3-4 vikna og hélst undir vönunargildum með lyfjagjöf á 6 mánaða fresti (mynd 1 hér fyrir neðan).
Langtímarannsóknir með leuprorelini hafa sýnt fram á að við áframhaldandi meðferð helst testósterón undir gildum sem fást við vönun í allt að sjö ár og líklega varanlega.

Stærð æxla var ekki mæld með beinum hætti í rannsóknaráætlun meðan á meðferðarprófun (clinical trial) stóð en fram komu óbein gagnleg áhrif á æxli sem sjá mátti á 97% lækkun meðalgilda PSA fyrir leuprorelin.

Í 3. stigs slembiraðaðri klínískri rannsókn tóku þátt 970 sjúklingar með krabbamein í blöðruhálskirtli sem vaxið hefur út fyrir mörk kirtilsins (locally advanced) (aðallega T2c-T4 með nokkrum T1c-T2b sjúklingum með svæðabundið hnútamein), en af þeim voru 483 skráðir í skammtíma andrógenbælingu (6 mánuði) í samsetningu með geislameðferð og 487 í langtímameðferð (3 ár). Borin voru saman í jafngildisgreiningu skammtíma- og langtímameðferð samhliða og viðbótarhormónameðferð með GnRH-örva (triptorelin eða goserelin). Heildardánartíðni á 5 árum reyndist vera 19,0% og 15,2% í skammtíma- og langtímameðferðarhópunum, í þeirri röð. Áhættuhlutfallið sem sást var 1,42 með efra einhliða 95,71% öryggisbil upp á 1,79 eða tvíhliða 95,71% öryggisbil upp á 1,09; 1,85 (p=0,65 fyrir jafngildi), sýnir að geislameðferð í samsetningu með 6 mánaða andrógenbælandi meðferð leiðir til síðri lifunar en geislameðferð í samsetningu með þriggja ára andrógenbælandi meðferð. Heildarlifun á 5 árum við langtímameðferð var 84,8% en við skammtímameðferð 81,0%. Munur á heildarlífsgæðum miðað við QLQ-C30 var ekki mikill milli hópanna tveggja (P=0,37). Niðurstöður ráðast aðallega af fjölda sjúklinga með krabbamein sem vaxið hefur út fyrir mörk kirtilsins (locally advanced).

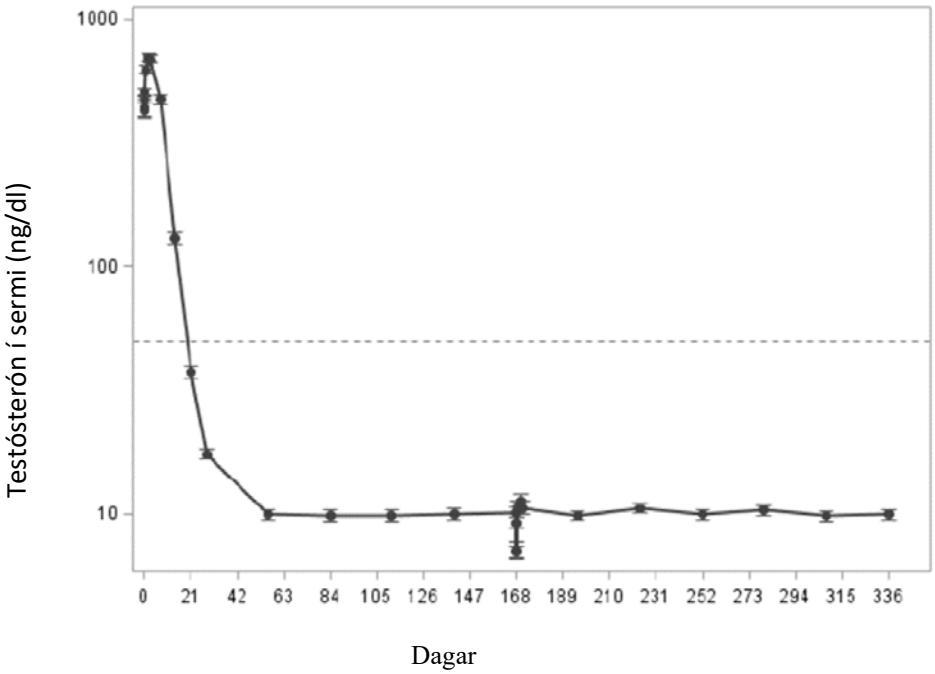
Klínísk sönnunargögn (evidence) fyrir ábendingunni um staðbundið, hááhættu (high-risk localised) krabbamein í blöðruhálskirtli, eru birtar rannsóknir á geislameðferð í samsetningu með GnRH-hliðstæðum þ. á m. með leuprorelini. Greind voru klínísk gögn úr fimm birtum rannsóknum (EORTC 22863, RTOG 85-31, RTOG 92-02, RTOG 8610 og D´Amico et al., JAMA, 2004), sem allar sýna ávinninginn af samsetningum GnRH-hliðstæða með geislameðferð. Í birtu rannsóknunum var ekki mögulegt að greina skýrt á milli viðkomandi rannsóknarþýða hvað varðaði ábendingarnar um staðbundið krabbamein í blöðruhálskirtli, sem vaxið hefur út fyrir mörk kirtilsins (locally advanced) eða hááhættu staðbundið krabbamein í blöðruhálskirtli.

Klínískar upplýsingar hafa sýnt að geislameðferð með 3 ára andrógenbælandi meðferð í kjölfarið er ákjósanlegri en geislameðferð með 6 mánaða andrógenbælandi meðferð í kjölfarið.
Mælt er með í lyfjaleiðbeiningum fyrir T3-T4 sjúklinga að andrógenbælandi meðferð standi yfir í 2-3 ár.

Klínísk reynsla af verkun CAMCEVI

Fjölsetra, einarma, opna, 48-vikna, 3. stigs rannsóknin á leuprorelini náði til 137 karlkyns sjúklinga með staðbundið hááhættu krabbamein í blöðruhálskirtli og krabbamein í blöðruhálskirtli sem vaxið hefur út fyrir mörk kirtils, sem þurftu á andrógenbælandi meðferð að halda. Verkun lyfsins (tveir skammtar sem gefnir voru með 24 vikna millibili) var metin út frá hlutfalli einstaklinga þar sem testósterónþéttni í sermi fór niður í vönunargildi, áhrifum á gildi LH í sermi sem mælikvarði fyrir stjórnun á testósteróngildum og áhrifum á gildi PSA í sermi.
Hlutfall sjúklinga þar sem gildi testósteróns í sermi voru undir vönunargildum (≤ 50 ng/dl) á 28. degi var 98,5% (135 af 137 sjúklingum sem ætlunin var að meðhöndla) og 99,2% (123 af 124 sjúklingum miðað við rannsóknaráætlun), í þeirri röð (mynd 1).

Mynd 1: Miðgildi testósterónþéttni í sermi yfir tíma með CAMCEVI (n=124; á rannsóknarþýði)



Punktalínan tilgreinir vönungargildi (50 ng/dl) testósteróns í sermi.

Miðgildi gulbúsörvandi hormóns (LH) í sermi lækkaði marktækt eftir fyrst inndælingu og þau áhrif héldust þar til rannsókninni lauk (lækkaði um 98% miðað við upphafsgildi [dagur 336]).
Stærð æxla var ekki mæld með beinum hætti í þessari rannsókn en gera má ráð fyrir óbeinni jákvæðri æxlissvörun fyrir leuprorelin eins og sést af marktækri lækkun á meðalgildi PSA eftir inndælingu lyfsins (meðalgildi við upphaf 70 ng/dl fór niður í lággildi 2,6 ng/dl [hjá þýði samkvæmt meðferðaráætlun] að meðaltali á degi 168.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á viðmiðunarlyfinu sem inniheldur leuprorelin hjá öllum undirhópum barna við krabbameini í blöðruhálskirtli (sjá kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

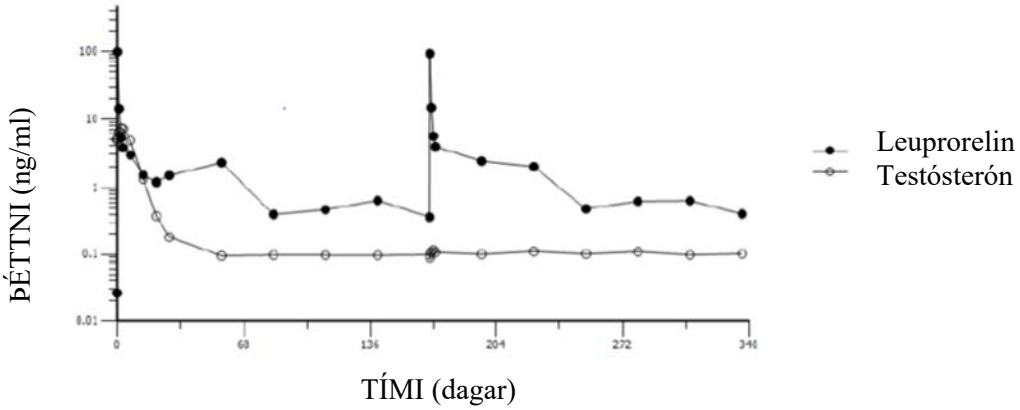
Frásog

Eftir fyrsta og annan skammt af leuprorelini sást hröð hækkun á þéttni leuprorelin í sermi sem síðan var fylgt eftir með hraðri lækkun fyrstu 3 dagana eftir inndælingu: eftir „sprengi“ fasa í upphafi sem einkenndist af meðalgildi leuprorelins í sermi upp á 99,7 ng/ml eftir u.þ.b. 3,7 klst. og 93,7 ng/ml eftir 3,8 klst. eftir hvern skammt, hélst miðgildi leuprorelins í sermi nokkuð stöðugt yfir hvert 24 vikna skammtabil, þar sem leuprorelin losnaði stöðugt á þriðja degi eftir inndælingu með stöðugu hágildi sermisþéttni (plateau phase) yfir 24 vikna (u.þ.b. 6 mánaða) skammtabil (miðgildi þéttni: 0,37 til 2,97 ng/ml). Engin merki eru um marktæka uppsöfnun við endurtekna skammta af leuprorelini með 24 vikna millibili.

Upphafshækkun leuprorelinþéttni eftir CAMCEVI fylgir hröð lækkun niður í jafnvægisástand.

Lyfjahvörf/lyfhrif (út frá sermisþéttni testósteróns) fyrir leuprorelin miðað við gildi testósteróns í sermi sem sést eftir fyrstu inndælingu CAMCEVI (fyrsti skammtur) og eftir 24 vikur (annar skammtur) eru sýnd á mynd 2 (rannsókn FP01C-13-001; Hluti II).

Mynd 2: Lyfjahvörf/lyfjafræðileg svörun við CAMCEVI



Dreifing

Meðaldreifingarrúmmál leuprorelins við jafnvægi var 27 lítrar hjá heilbrigðum körlum eftir inndælingu staks skammts í bláæð. Binding við plasmaprótein manna *in vitro* var á bilinu 43% til 49%.

Umbrot

Engar rannsóknir á umbrotum hafa verið gerðar á leuprorelini.

Brotthvarf

Hjá heilbrigðum karlkyns sjálfboðaliðum sýndi 1 mg stakur skammtur af leuprorelini, sem gefinn var í bláæð, að meðalúthreinsun (mean systemic clearance) var 8,34 l/klst. með helmingunartíma brotthvarfs um 3 klst. miðað við tveggja hólfa kerfi.

Engar rannsóknir á útskilnaði hafa verið gerðar á leuprorelini.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Í forklínískum rannsóknum á leuprorelini komu í ljós hjá báðum kynjum áhrif á æxlunarfæri sem vænta mátti af þekktum lyfjafræðilegum eiginleikum. Þessi áhrif reyndust vera afturkræf eftir að meðferð var hætt og viðeigandi tími til endurmyndunar var liðinn. Engin vansköpunaráhrif sáust af leuprorelini. Eiturverkanir á fósturvísi/fósturlát sáust hjá kanínum í samræmi við lyfjafræðileg áhrif leuprorelins á æxlunarfærin.

Í samræmi við GnRH örvandi áhrif leuprorelins sást ofvöxtur og kirtilæxli í framhluta heiladinguls hjá rottum.

Rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum voru gerðar hjá rottum og músum í 24 mánuði. Skammtaháð aukning á dingulblæðingu sást eftir gjöf undir húð við skammta frá 0,6 til 4 mg/kg/sólarhring hjá rottum. Engin slík áhrif sáust hjá músum.

Leuprorelin hafði ekki stökkbreytandi eiginleika í samstæðum prófum *in vitro* og *in vivo*.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Pólý(D,L-laktíð)
N-Metýlpýrrólídón

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

2 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C – 8°C).
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

6.5 Gerð íláts og innihald

Ein pakkning inniheldur:
1 áfyllt sprauta (hringtengd olefín samfjölliða, lokuð með grárri hettu úr teygjanlegri brómóbútýli fjölliðu, stimpli og fingragripi), 1 sæfð öryggisnál (stærð 18, 1,6 cm).

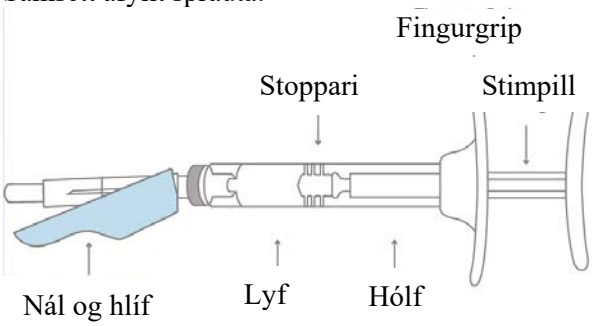
6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Fylgið leiðbeiningum eins og tilgreint er til að tryggja réttan undibúning CAMCEVI fyrir lyfjagjöf.

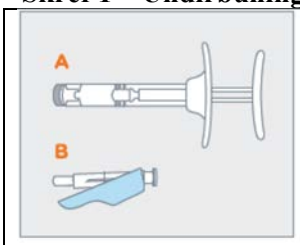
Mikilvægt: Látið CAMCEVI ná stofuhita (15 °C til 25 °C) fyrir notkun. Mælt er með notkun hanska við lyfjagjöf.

CAMCEVI inniheldur:
- Eina þynnupakkningu með einni sæfðri, áfylltri sprautu
- Eina sæfða öryggisnál.

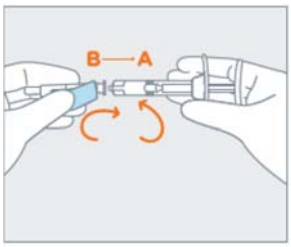
Samsett áfyllt sprauta:



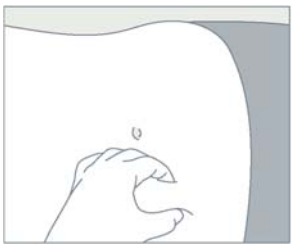
Skref 1 – Undirbúningur lyfsins:

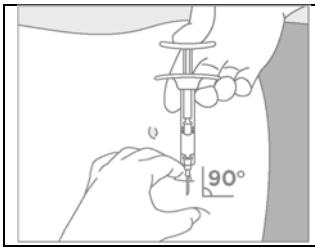
	**Látið lyfið ná stofuhita og skoðið innihald** • Fjarlægið CAMCEVI úr kæli. • Fyrir notkun skal leyfa CAMCEVI að ná stofuhita (15 °C til 25 °C). Þetta tekur u.þ.b. 15 til 20 mínútur. • Opnið öskjuna á flötum, hreinum og þurrum fleti og fjarlægið þynnupakkninguna og skammtapokann. Takið áfylltu CAMCEVI sprautuna (A) úr þynnupakkningunni. Takið öryggisnálina (B) úr skammtapokanum. Skoðið innihaldið vandlega fyrir notkun. Ekki nota ef einhver hlutur er skemmdur. • Skoðið fyrningardagsetninguna sem tilgreind er á sprautunni. Ekki nota ef fyrningardagsetning er liðin. • Skoðið lyfið vandlega fyrir notkun. Áfyllta sprautan á að innihalda beinhvíta til fölgula seigfljótandi, ópallýsandi dreifu. Ekki nota ef aðskotaagnir sjást í sprautuhólfinu.

Skref 2 – Sprautan sett saman:

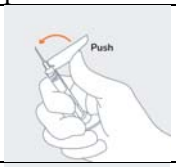
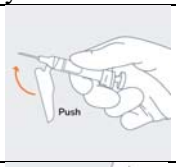
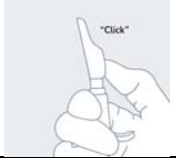
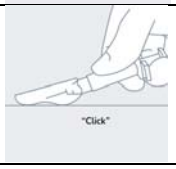
Nálin sett á 	• Fjarlægið gráu hettuna af sprautunni (A). • Festið nálina (B) á enda sprautunnar (A) með því að þrýsta og snúa réttsælis u.þ.b. þrjá fjórðu úr hring þar til nálin er vel áföst. Ekki herða nálina of mikið. Fargið áfylltu CAMCEVI sprautunni ef ofsnúningur veldur því að sprungur myndast í sprautunni.

Skref 3 – Lyfjagjöf

Undirbúið stungustað  **Inndæling**	• Veldu inndælingarstað á svæði ofarlega eða fyrir miðjum kviðnum með nægilega mjúkri eða lausri undirhúð sem ekki hefur verið valinn nýlega. Skipta skal reglulega um inndælingarstað. • Hreinsaðu inndælingarstaðinn með sprittþurrku. **EKKI** sprauta þig á svæði þar sem undirhúð er vöðvamikil eða trefjalík eða á stöðum sem verða fyrir núningi eða samþjöppun (t.d. með belti eða buxnastreng). • Togið nálarhettuna af nálinni (B). Klíptu í húðina á inndælingarstaðnum með annarri hendi. Stingdu nálinni inn við 90 gráðu horn og slepptu svo húðinni.

	• Sprautið öllu innihaldi sprautunnar með hægum og stöðugum þrýstingi, dragið nálina svo út við sama 90 gráðu horn og þegar henni var stungið inn. Forðast skal algjörlega inndælingu í slagæð eða bláæð.

Skref 4 – Fargið nálinni og áfylltu sprautunni

Nálarvörn Virkjun með þumli:  Virkjun með yfirborði:   	• Strax eftir að nálin hefur verið dregin út skal virkja öryggishlífina með fingri/þumal eða flötum fleti þar til hún hylur nálaroddinn að fullu og læsist. • Hægt er að heyra og finna þegar hlífin smellur í læsta stöðu. Gangið úr skugga um að öryggishlífin sé vel áföst. Eftir notkun skal setja notuðu sprautuna ásamt varinni nál í viðeigandi nálabox fyrir oddhvassa hluti. Farga skal öllum lyfjaleifum eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/22/1647/001

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 24. maí 2022

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu http://www.ema.europa.eu.

VIÐAUKI II

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

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

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilskylt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkum áhættu) næst.

VIÐAUKI III

ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

CAMCEVI 42 mg stungulyf, forðadreifa
leuprorelin

2. VIRK(T) EFNI

Ein áfyllt sprauta inniheldur leuprorelin mesilat sem samsvarar 42 mg leuprorelin.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: Pólý(D,L-laktíð) og N-metýlpýrrólídón. Sjá fylgiseðil fyrir frekari upplýsingar.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, forðadreifa

Pakkningin inniheldur eina áfyllta sprautu og eina sæfða öryggisnál.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Eingöngu einnota.

Notið á 6 mánaða fresti

Til notkunar undir húð.

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/22/1647/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Camcevi

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM

SPRAUTU ÞYNNUPAKKNING

1. HEITI LYFS

CAMCEVI 42 mg stungulyf, forðadreifa
leuprorelin
s.c.

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

accord

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

ÁLETRANIR Á SPRAUTU

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

CAMCEVI 42 mg stungulyf, forðadreifa
leuprorelin
s.c.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Til notkunar undir húð

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

6. ANNAÐ

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: upplýsingar fyrir notanda lyfsins

CAMCEVI 42 mg stungulyf, forðadreifa
leuprorelin

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.
- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um CAMCEVI og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota CAMCEVI
3. Hvernig nota á CAMCEVI
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á CAMCEVI
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um CAMCEVI og við hverju það er notað

Virka efnið í CAMCEVI er leuprorelin sem er GnRH-örvi (samsett útgáfa af náttúrulegu hormóni sem kallast gónadótrópínlosunarhormón) og vinnur á sama hátt og náttúrulega hormónið til að lækka gildi kynhormónsins testósteróns í líkamanum.

Krabbamein í blöðruhálskirtli er næmt fyrir hormónum á við testósterón og sé magn testósteróns lækkað hjálpar það til við að hafa stjórn á framvindu krabbameinsins.

CAMCEVI er notað til meðferðar hjá fullorðnum karlmönnum sem hafa:
- hormónaháð krabbamein í blöðruhálskirtli með meinvörpum og
- hááhættu, hormónaháð krabbamein í blöðruhálskirtli, sem er ekki með meinvörpum, í samsetningu með geislameðferð.

2. Áður en byrjað er að nota CAMCEVI

EKKI MÁ nota CAMCEVI:
- ef þú ert **kona eða barn yngri 18 ára**;
- ef þú ert með **ofnæmi** fyrir leuprorelini eða svipuðum lyfjum sem hafa áhrif á kynhormón (GnRH-örvar); læknirinn mun aðstoða þig að bera kennsl á viðkomandi lyf sé þess þörf;
- ef þú ert með ofnæmi fyrir einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6);
- ef **eistun hafa verið fjarlægð með skurðaðgerð**. Lyfið getur ekki aðstoðað við að lækka gildi testósteróns enn frekar eftir að eistu hafa verið fjarlægð;
- sem einu meðferðina ef þú þjáist af einkennum vegna mænufergingar eða æxlis í hryggsúlu. Ef svo er má einungis nota CAMCEVI samhliða öðrum lyfjum gegn krabbameini í blöðruhálskirtli.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið tafarlaust læknishjálpar ef vart verður við:
- skyndilegan höfuðverk;
- uppköst;
- sjónskerðingu eða tvísýni;
- skerta hreyfigetu vöðva í eða í kringum augu;
- breytta andlega líðan;
- fyrstu einkenni hjartabilunar, þ.m.t.
  - þreytu;
  - þrota í ökklum, aukna þörf fyrir þvaglát að næturlagi;
  - alvarlegri einkenni eins og hraða öndun, brjóstverk og yfirlið.

Þetta gætu verið merki um sjúkdóm sem kallast dingulblæðing, og felur í sér blæðingu inn á eða skort á blóðflæði til heiladinguls sem er að finna neðst í heilanum. Dingulblæðing getur komið fram vegna æxlis í heiladingli og kemur mjög sjaldan fram eftir að meðferð hefur hafist. Flest tilvik koma fram innan 2 vikna frá fyrsta skammti og sum innan fyrstu klukkustundar.

Alvarleg útbrot í húð, þar á meðal Stevens-Johnson heilkenni og húðþekjudrepslos, hafa verið tilkynnt í tengslum við meðferð með leuprorelini. Þú skalt hætta notkun leuprorelins og leita tafarlaust læknishjálpar ef einhver einkenni sem tengjast þessum alvarlegu húðviðbrögðum sem lýst er í kafla 4 koma fram.

Leitið ráða hjá lækninum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en CAMCEVI er notað ef þú
- færð einkenni frá hjarta á borð við hraðan, óreglulegan hjartslátt. Hraður hjartsláttur getur valdið yfirliði eða krampa (flog);
- þjáist af hjarta- eða æðasjúkdómi, þ.m.t. hjartsláttartruflunum (takttruflun), eða ert á meðferð með lyfjum við þessum kvillum. Hætta á hjartsláttarvandamálum getur aukist þegar CAMCEVI er notað. Læknirinn gæti fylgst með hjartanu með hjartalínuriti (ECG);
- ert með krabbamein í blöðruhálskirtli sem hefur dreift sér í hrygg eða heila. Læknirinn mun fylgjast nánar með þér á fyrstu vikum meðferðar;
- ert með sykursýki (hækkuð gildi blóðsykurs). CAMCEVI getur gert fyrirliggjandi sykursýki verri og því þurfa sjúklingar með sykursýki oftar að mæla blóðsykursgildi;
- ert með fitulifur (sjúkdóm þar sem umframfita safnast upp í lifrinni).

Leitið ráða hjá lækninum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum meðan á meðferð með CAMCEVI stendur ef þú:
- færð hjartaáfall. Einkenni eru meðal annars brjóstverkir, andnauð, svimi og aukin svitamyndun;
- færð heilablóðfall. Einkenni eru meðal annars andlitslömun öðrum megin, þú getur ekki lyft handleggjum og óskýrt tal;
- verður fyrir beinbroti. Meðferð með CAMCEVI getur aukið hættu á beinbrotum vegna beinþynningar (minnkuð beinþéttni);
- færð flog (krampa);
- tekur eftir hækkun blóðsykurs. Læknirinn mun fylgjast með blóðsykursgildum þínum meðan á meðferð stendur;
- átt í erfiðleikum með þvaglát. Það gæti verið stífla í þvagrásinni. Læknirinn mun fylgjast náið með þér á fyrstu vikum meðferðar;
- færð einkenni um þrýsting á mænu eins og verk, dofa eða máttleysi í handleggjum, höndum, fótleggjum eða fótum. Læknirinn mun fylgjast náið með þér á fyrstu vikum meðferðar.

Fylgikvillar við upphaf meðferðar
Á fyrstu vikum meðferðar verður yfirleitt lítils háttar aukning á karlhormóninu testósteróni í blóði. Þetta getur valdið tímabundinni versnun einkenna sem tengjast sjúkdómnum og einnig valdið nýjum áður óþekktum einkennum. Þetta á sérstaklega við um:
- beinverki;

- truflanir við þvaglát, verki, dofa eða máttleysi í handleggjum, höndum, fótleggjum eða fótum, tap á stjórn á þvagblöðru eða þörmum vegna þrýstings á mænu;
- blóð í þvagi.

Þessi einkenni lagast yfirleitt við áframhaldandi meðferð. Ef einkenni lagast ekki skaltu hafa samband við lækninn.

Þér gæti verið gefið annað lyf áður en þú byrjar töku á CAMCEVI til að draga úr hækkun testósteróns í blóði við upphaf meðferðar. Þú gætir verið á viðkomandi lyfi í nokkrar vikur meðan á meðferð með CAMCEVI stendur.

Ef CAMCEVI virkar ekki
Sumir sjúklingar hafa æxli sem ekki eru næm fyrir lækkuðum testósteróngildum. Talaðu við lækninn ef þú telur að áhrif CAMCEVI séu ekki nógu mikil.

Notkun annarra lyfja samhliða CAMCEVI
Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

CAMCEVI getur haft áhrif á sum lyf sem notuð eru við meðhöndlun hjartsláttartruflana (t.d. kínidín, procainamid, miodaron, sotalol, dofetilid og ibutilid) eða getur aukið líkur á hjartsláttartruflunum þegar það er notað með öðrum lyfjum eins og metadóni (notað til verkjastillingar og í stað heróíns við meðferð vímuefnasjúklinga), moxifloxacini (sýklalyf) og geðrofslyfjum sem notuð eru við alvarlegum geðsjúkdómum.

Meðganga og brjóstagjöf
Lyfið er ekki ætlað konum.

Akstur og notkun véla
Þreyta, sundl og sjóntruflanir geta komið fram hjá sjúklingum sem fá meðferð með CAMCEVI. Ef þú þjáist af þessum aukaverkunum skaltu ekki aka, nota verkfæri eða vélar.

3. Hvernig nota á CAMCEVI

Læknirinn eða hjúkrunarfræðingur munu gefa þér CAMCEVI sem staka inndælingu undir húð, einu sinni á 6 mánaða fresti.

Gjöf lyfsins ætti alltaf að vera í höndum læknis eða hjúkrunarfræðings, sem mun tryggja að lyfinu sé rétt sprautað undir húð en ekki í bláæð.

Eftir inndælingu breytist lyfið í fast efni og losar síðan leuprorelin hægt út í líkamann yfir 6 mánaða tímabil.

Samhliða geislameðferð
Þetta lyf má nota fyrir eða samhliða geislameðferð fyrir hááhættu staðbundið krabbamein í blöðruhálskirtli og fyrir blöðruhálskrabbamein sem vaxið hefur út fyrir mörk kirtilsins (locally advanced). Hááhættu, staðbundið krabbamein þýðir að líkur eru á að krabbameinið muni dreifast út fyrir blöðruhálskirtilinn og yfir í nærliggjandi vefi og verði þar með krabbamein sem vaxið hefur út fyrir mörk kirtils. Krabbamein sem vaxið hefur út fyrir mörk kirtils þýðir að krabbameinið hefur dreifst út fyrir mjaðmagrind yfir í nærliggjandi vefi eins og eitla.

Eftirfylgni með meðferð

Læknirinn mun fylgjast með svörun við meðferð með blóðprufum, þ.m.t. gildum sértæks mótefnisvaka blöðruhálskirtils (PSA).

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um
Þar sem læknirinn eða heilbrigðisstarfsfólk með viðeigandi þjálfun sér um inndælingu er ólíklegt að ofskömmtun eigi sér stað. Ef hins vegar er gefið meira magn en áætlað var mun læknirinn fylgjast sérstaklega vel með þér og veita viðeigandi stuðningsmeðferð, ef þess er talin þörf.

Ef gleymist að nota CAMCEVI
Ræddu við lækninn ef þú telur að gjöf CAMCEVI á sex mánaða fresti hafi gleymst.

Ef hætt er að nota CAMCEVI
Yfirleitt er meðferð með CAMCEVI á krabbameini í blöðruhálskirtli langtímameðferð. Því skal ekki hætta meðferð of snemma, jafnvel þó einkenni lagist eða hverfi alveg. Ef meðferð er hætt of snemma geta einkennin komið aftur. Ekki hætta meðferð of snemma án samráðs við lækni.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og á við um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Leitaðu tafarlaust læknishjálpar ef þú finnur fyrir:
- skyndilegum höfuðverk;
- uppköstum;
- sjónskerðingu eða tvísýni;
- skertri hreyfigetu vöðva í eða í kringum augu;
- breyttri andlegri líðan;
- fyrstu einkennum hjartabilunar, þ.m.t.
  - þreytu;
  - þrota í ökklum;
  - aukinni þörf fyrir þvaglát að næturlagi;
  - alvarlegri einkennum eins og hraðri öndun, brjóstverk og yfirliði.

Þetta gætu verið merki um sjúkdóm sem kallast dingulblæðing, og felur í sér blæðingu inn á eða skort á blóðflæði til heiladinguls sem er að finna neðst í heilanum. Dingulblæðing getur komið fram vegna æxlis í heiladingli og kemur mjög sjaldan fyrir eftir að meðferð hefst. Flest tilvik koma fram innan 2 vikna frá fyrsta skammti og sum innan fyrstu klukkustundar.

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum):
- rauðleit, ekki upphleypt skotskífu- eða hringlaga flekkir á búk, oft með blöðrumyndun í miðjunni, húðflögnun, sárum í munni, hálsi, nefi, kynfærum og augum. Hiti og flensulík einkenni geta verið undanfari þessara alvarlegu húðútbrota (Stevens-Johnson heilkenni/húðþekjudrepslos).
- roði í húð og útbrot með kláða (eitrunarútbrot).
- húðviðbrögð sem valda rauðum blettum eða flekkjum sem geta litið út eins og miðdepill skotskífu með dökkrauðri miðju umkringdri ljósari, rauðum hringjum (regnbogaroði).

Aukaverkanir í upphafi meðferðar
Á fyrstu vikum meðferðar verður yfirleitt lítils háttar aukning á karlhormóninu testósteróni í blóðinu. Þetta getur valdið tímabundinni versnun einkenna sem tengjast sjúkdómnum og einnig valdið nýjum áður óþekktum einkennum. Þetta á sérstaklega við um:

- beinverki;
- truflanir við þvaglát, verki, dofa eða máttleysi í handleggjum, höndum, fótleggjum eða fótum, tap á stjórn á þvagblöðru eða þörmum vegna þrýstings á mænu;
- blóð í þvagi.

Læknirinn gæti gefið þér annað lyf við upphaf meðferðar til að draga úr sumum þessara aukaverkana (sjá einnig kafla 2 Fylgikvillar við upphaf meðferðar).

Aukaverkanir á stungustað
Þú gætir fundið fyrir eftirfarandi aukaverkunum í kringum stungustaðinn eftir inndælingu:
- vægur sviði og dofi strax eftir inndælingu (mjög algengt: getur komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum);
- verkur, mar og stingir eftir inndælingu (algengt: getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum);
- kláði og hörðnun í húð í kringum stungustað (sjaldgæft: getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum);
- skemmdir eða sáramyndun í húð á stungustað (mjög sjaldgæft: getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum);
- drep á stungustað (kemur örsjaldan fyrir, getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum).

Þessar aukaverkanir eru vægar og standa stutt yfir. Þær koma aðeins fram við inndælingu. Ráðfærðu þig við lækninn ef þú finnur fyrir einhverjum af þessum aukaverkunum.

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)
- hitakóf;
- marblettir og/eða roði á húð;
- þreyta.

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)
- einkenni kvefs (nefkoksbólga);
- ógleði, niðurgangur, maga- og garnabólga/ristilbólga;
- kláði;
- nætursviti;
- liðverkir, verkir í handleggjum og fótleggjum, vöðvaverkir og verkir;
- tíðari þörf fyrir þvaglát, einnig á nóttunni, erfiðleikar við þvaglát, verkir við þvaglát, minnkað þvagmagn eða minnkuð þörf fyrir þvaglát;
- eymsl og/eða þroti í brjóstum, rýrnun eistna, verkur í eistum, ófrjósemi, getuleysi (ristruflanir), minnkaður getnaðarlimur;
- mikil skjálftaköst með háum hita (kuldahrollur), slappleiki, almenn vanlíðan;
- breytingar á niðurstöðum blóðprufa (lengdur blæðingatími, breyting á blóðgildum, fækkun rauðra blóðkorna/lágt gildi rauðra blóðkorna).

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)
- þvagfærasýkingar, staðbundin húðsýking;
- versnun á sykursýki;
- óeðlilegar draumfarir, þunglyndi, minnkuð kynhvöt;
- sundl, höfuðverkur, minnkað snertiskyn að hluta til eða alfarið í ákveðnum hluta líkamans, svefnleysi, truflun á bragð- og/eða lyktarskyni;
- svimi og minnkað jafnvægisskyn;
  breytingar á hjartalínuriti (ECG) (QT lenging);
- hjartaáfall. Einkenni eru meðal annars brjóstverkur, andnauð, sundl og svitamyndun;
- hár eða lágur blóðþrýstingur;
- nefrennsli;
- andnauð;

- hægðartregða, munnþurrkur, meltingartruflun (með eftirfarandi einkennum: fullur magi, kviðverkir, ropi, ógleði, uppköst, sviðatilfinning í maga (meltingartruflanir), uppköst);
- þvöl húð og aukin svitamyndun;
- bakverkir, sinadráttur;
- krampi í þvagblöðru, blóð í þvagi, ofvirk þvagblaðra (þörf fyrir þvaglát áður en blaðra er full), þvaglátstregða;
- stækkuð brjóst, vandamál í eistum (t.d. þrútinn, rauður eða heitur pungur, verkur eða óþægindi í grindarholi);
- þreytutilfinning (svefnhöfgi), verkir og hiti;
- breytingar á blóðgildum, þyngdaraukning.

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)
- óeðlilegar, ósjálfráðar hreyfingar;
- meðvitundarleysi, yfirlið;
- vindgangur og ropi;
- hárlos, bólur á húð;
- verkir í brjóstum.

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)
- lungnabólga (millivefslungnasjúkdómur);
- sjálfvakinn innankúpuháþrýstingur (aukinn þrýstingur inni í höfuðkúpunni, umhverfis heilann, einkennist af höfuðverk, tvísýni og öðrum sjóntruflunum og són eða suði í öðru eða báðum eyrum).

Tilkynnt hefur verið um eftirfarandi alvarleg ofnæmisviðbrögð við lyfjum í sama flokki og CAMCEVI
- öndunarerfiðleikar eða sundl (mjög sjaldgæft).

Tilkynnt hefur verið um eftirfarandi aukaverkanir með öðrum lyfjum sem innihalda leuprorelin
- þroti á höndum og fótum (bjúgur);
- einkenni lungnareks (blóðtappi í æðunum sem veita blóði til lungna), svo sem brjóstverkur, mæði, öndunarerfiðleikar og að hósta upp blóði;
- áberandi hraður, sterkur eða óreglulegur hjartsláttur;
- vöðvamáttleysi;
- kuldahrollur;
- útbrot;
- skert minni;
- skert sjón;
- rýrnun vöðva/tap á vöðvavef eftir langa notkun;
- sjúkdómur þar sem bein verða stökk og viðkvæm sem kallast beinþynning, og þar af leiðandi er hætta á beinbrotum meiri.

Tilkynnt hefur verið um eftirfarandi aukaverkun með lyfjum í sama flokki og CAMCEVI
- flog.

Tilkynning aukaverkana
Látið lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á CAMCEVI

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni á eftir EXP.
Fyrningardagsetningin er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C – 8°C).
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.
Fyrir notkun skal láta CAMCEVI ná stofuhita (15 °C til 25 °C). Þetta tekur u.þ.b. 15 til 20 mínútur.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með hemilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

CAMCEVI inniheldur
- Virka innihaldsefnið er leuprorelin. Ein áfyllt sprauta með stungulyfi, forðadreifu inniheldur leuprorelin mesilat sem jafngildir 42 mg leuprorelin.
- Önnur innihaldsefni eru Pólý(D,L-laktíð) og N-metýlpýrrólidón.

Lýsing á útliti CAMCEVI og pakkningastærðir
CAMCEVI er stungulyf, forðadreifa. Áfyllta sprautan inniheldur beinhvíta til fölgula seigfljótandi og ópallýsandi dreifu.

CAMCEVI er fáanlegt í pakkningum sem innihalda: 1 áfyllta sprautu og 1 sæfða öryggisnál.

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

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

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:
AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LU / MT / NL / NO / PT / PL / RO / SE / SI / SK / ES
Accord Healthcare S.L.U.
Tel: +34 93 301 00 64

EL

Win Medica Pharmaceutical S.A.
Tel: +30 210 7488 821

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu http://www.ema.europa.eu.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

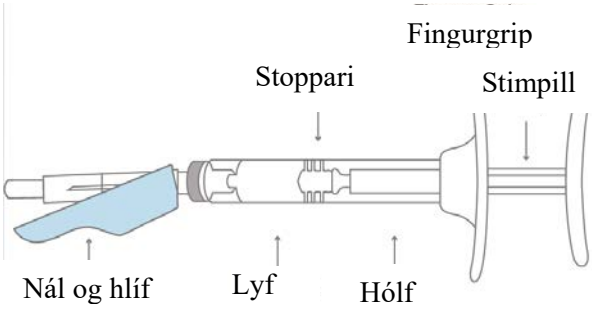
Fylgið leiðbeiningunum eins og tilgreint er til að tryggja réttan undirbúning CAMCEVI fyrir lyfjagjöf.

Mikilvægt: Látið CAMCEVI ná stofuhita (15 °C til 25 °C) fyrir notkun. Mælt er með notkun hanska við lyfjagjöf.

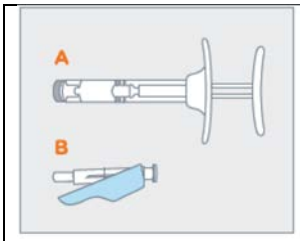
CAMCEVI inniheldur:

- Eina þynnupakkningu með einni sæfðri, áfylltri sprautu
- Eina sæfða öryggisnál.

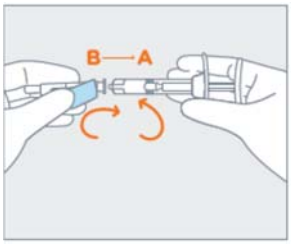
Samsett, áfyllt sprauta:



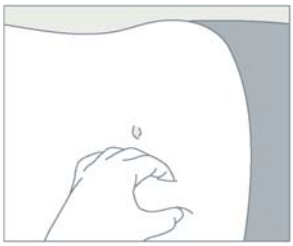
Skref 1 – Undirbúningur lyfsins:

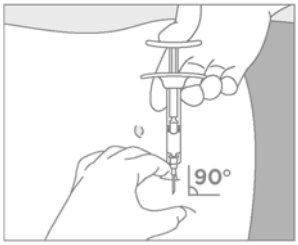
	**Látið lyfið ná stofuhita og skoðið innihald** • Takið CAMCEVI úr kæli. • Fyrir notkun skal leyfa CAMCEVI að ná stofuhita (15 °C til 25 °C). Þetta tekur u.þ.b. 15 til 20 mínútur. • Opnið öskjuna á flötum, hreinum og þurrum fleti og fjarlægið þynnupakkninguna og skammtapokann. Takið áfylltu CAMCEVI sprautuna (A) úr þynnupakkningunni. Takið öryggisnálina (B) úr skammtapokanum. Skoðið innihaldið vandlega fyrir notkun. Ekki nota ef einhver hlutur er skemmdur. • Skoðið fyrningardagsetninguna sem tilgreind er á sprautunni. Ekki nota ef fyrningardagsetning er liðin. • Skoðið lyfið vandlega fyrir notkun. Áfyllta sprautan á að innihalda beinhvíta til fölgula seigfljótandi, ópallýsandi dreifu. Ekki nota ef aðskotaagnir sjást í sprautuhólfinu.

Skref 2 – Sprautan sett saman:

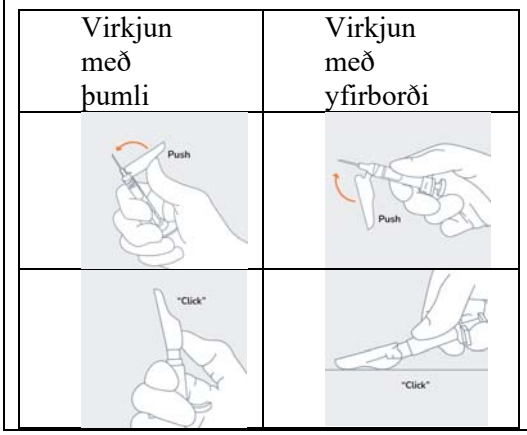
Nálin sett á 	• Fjarlægið gráu hettuna af sprautunni (A). • Festið nálina (B) á enda sprautunnar (A) með því að þrýsta og snúa réttsælis u.þ.b. þrjá fjórðu úr hring þar til hún er vel áföst. Ekki herða nálina of mikið. Fargið áfylltu CAMCEVI sprautunni ef ofsnúningur veldur því að sprungur myndast í sprautunni.

Skref 3 – Lyfjagjöf

Undirbúið stungustað 	• Veljið inndælingarstað á svæði ofarlega eða fyrir miðjum kviðnum með nægilega mjúkri eða lausri undirhúð sem ekki hefur verið valinn nýlega. Skipta skal reglulega um inndælingarstað. • Hreinsið inndælingarstaðinn með sprittþurrku. **EKKI** sprauta þig á svæði þar sem undirhúð er vöðvamikil eða trefjalík eða á stöðum sem verða fyrir núningi eða samþjöppun (t.d. með belti eða buxnastreng).

Inndæling  	• Togið nálarhettuna af nálinni (B). Klíptu í húðina á inndælingarstaðnum með annarri hendi. Stingdu nálinni inn við 90 gráðu horni og slepptu svo húðinni. • Sprautið öllu innihaldi sprautunnar með hægum og stöðugum þrýstingi, dragið nálina svo út við sama 90 gráðu horn og þegar henni var stungið inn. Forðast skal algjörlega inndælingu í slagæð eða bláæð.

Skref 4 – Fargið nálinni og áfylltu sprautunni

Nálarvörn  	• Strax eftir að nálin hefur verið dregin út skal virkja öryggishlífina með fingri/þumal eða flötum fleti þar til hún hylur nálaroddinn að fullu og læsist. • Hægt er að heyra og finna þegar hlífin smellur í læsta stöðu. Gangið úr skugga um að öryggishlífin sé vel áföst. Eftir notkun skal setja notuðu sprautuna ásamt varinni nál í viðeigandi nálabox fyrir oddhvassa hluti. Farga skal öllum lyfjaleifum eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.