BILAGA I

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

CAMCEVI 42 mg injektionsvätska, depotsuspension

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje förfylld spruta med injektionsvätska, depotsuspension innehåller leuprorelinmesilat motsvarande 42 mg leuprorelin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, depotsuspension.

Förfylld spruta med benvit till svagt gul, trögflytande och opaliserande suspension.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

CAMCEVI är avsett för behandling av hormonberoende prostatacancer i avancerat stadium och för behandling av lokaliserad prostatacancer av högrisktyp samt lokalt avancerad hormonberoende prostatacancer i kombination med strålbehandling.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Vuxna patienter med prostatacancer

CAMCEVI ska administreras under ledning av vårdpersonal som har tillräcklig kunskap för att övervaka och värdera behandlingssvaret.

CAMCEVI 42 mg administreras som en enstaka subkutan injektion var sjätte månad. Den injicerade suspensionen bildar en fast läkemedelsdepå som kontinuerligt frisätter leuprorelin under en sexmånadersperiod.

Som regel krävs långvarig behandling med leuprorelin mot prostatacancer i avancerat stadium och behandlingen ska inte avbrytas vid remission eller förbättring.

Leuprorelin kan användas som neoadjuvant eller adjuvant behandling i kombination med strålbehandling vid lokaliserad prostatacancer av högrisktyp och vid lokalt avancerad prostatacancer.

Behandlingssvaret vid behandling med leuprorelin ska övervakas med kliniska parametrar och genom bestämning av prostataspecifikt antigen (PSA) i serum. Kliniska studier har visat att testosteronnivåerna ökade under behandlingens första 3 dagar hos majoriteten av de patienter som inte genomgått orkidektomi, och att de sedan minskade till under nivåerna för medicinsk kastrering inom 3 till 4 veckor. När kastratnivåerna nåtts, bibehålls de så länge leuprorelinbehandlingen fortsätter (<1 % genombrott av testosteron). Om patientens respons tycks vara suboptimal, bör man fastställa att serumtestosteronnivåerna har nått eller bibehålls på kastratnivåer.

Patienter med metastaserad kastrationsresistent prostatacancer som inte är kirurgiskt kastrerade, och som får en gonadotropinfrisättande hormonagonist (GnRH-agonist) som t ex leuprorelin, kan fortsätta behandling med GnRH-agonist även om de är kvalificerade för behandling med androgen-biosynteshämmare eller androgenreceptorhämmare.

Särskilda populationer

Nedsatt njur-/leverfunktion

Inga kliniska studier har utförts hos patienter med vare sig njur- eller leverinsufficiens.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för leuprorelin för barn i åldern 0 till 18 år har inte fastställts (se även avsnitt 4.3). Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

CAMCEVI bör administreras subkutant endast av sjukvårdspersonal som är förtrogna med dessa rutiner. Anvisningar om administrering av läkemedlet finns i avsnitt 6.6.

Intraarteriell respektive intravenös injektion måste noga undvikas.

Liksom för andra läkemedel som administreras genom subkutan injektion, ska injektionsstället varieras med jämna mellanrum.

4.3 Kontraindikationer

CAMCEVI är kontraindicerat hos kvinnor och hos pediatriska patienter.

Överkänslighet mot den aktiva substansen, mot andra GnRH-agonister eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Tidigare genomgången orkidektomi (liksom för andra GnRH-agonister leder leuprorelin inte till ytterligare minskning av serumtestosteron vid kirurgisk kastrering).

Som enda behandling hos prostatacancerpatienter med ryggmärgskompression eller tecken på spinala metastaser (se även avsnitt 4.4).

4.4 Varningar och försiktighet

Androgen deprivationsterapi kan förlänga QT-intervallet

För patienter med QT-förlängning i anamnesen eller med riskfaktorer för QT-förlängning samt för patienter som samtidigt behandlas med andra läkemedel som kan förlänga QT-intervallet (se avsnitt 4.5), bör förskrivare bedöma nytta/risk-balansen inklusive risken för torsade de pointes, innan behandling med leuprorelin påbörjas. Regelbunden övervakning av elektrokardiogram och elektrolyter bör övervägas.

Hjärt- och kärlsjukdomar

Ökad risk för att utveckla hjärtinfarkt, plötslig hjärtdöd och stroke har rapporterats i samband med användning av GnRH-agonister hos män. Risken verkar låg baserat på rapporter om relativ risk och bör utvärderas noggrant tillsammans med kardiovaskulära riskfaktorer vid fastställande av behandling av patienter med prostatacancer. Patienter som får GnRH-agonister bör övervakas

för symtom och tecken som tyder på utveckling av kardiovaskulär sjukdom och behandlas enligt gällande behandlingsriktlinjer.

Övergående testosteronpåslag

Leuprorelin orsakar, liksom andra GnRH-agonister, en övergående ökning av serumkoncentrationerna av testosteron, dihydrotestosteron och sur fosfatas under den första behandlingsveckan. Patienten kan uppleva försämring av symtom eller debut av nya symtom, inklusive skelettsmärta, neuropati, hematuri eller obstruktion av urinledarens eller blåsans utgång (se avsnitt 4.8). Dessa symtom försvinner vanligtvis vid fortsatt behandling.

Tilläggsadministrering av en lämplig antiandrogen bör övervägas med början 3 dagar före leuprorelinbehandlingen och fortsätta under de första två till tre behandlingsveckorna. Detta har rapporterats förhindra efterverkningar av den inledande förhöjningen av serumtestosteron.

Leuprorelin sänker inte serumnivåerna av testosteron ytterligare hos manliga patienter som genomgått kirurgisk kastrering.

Bentäthet

Minskad bentäthet har rapporterats i den medicinska litteraturen hos män som har genomgått orkidektomi eller som har behandlats med GnRH-agonister (se avsnitt 4.8).

Antiandrogen terapi ökar risken för frakturer på grund av osteoporos avsevärt, men data är begränsade. Frakturer på grund av osteoporos observerades hos 5 % av patienterna efter 22 månaders farmakologisk androgen deprivationsterapi och hos 4 % av patienterna efter 5 till 10 års behandling. Risken för frakturer på grund av osteoporos är i allmänhet högre än risken för patologiska frakturer.

Förutom långvarig testosteronbrist kan hög ålder, rökning, alkoholkonsumtion, fetma och otillräcklig motion påverka utvecklingen av osteoporos.

Hypofysapoplexi

Efter marknadsintroduktion har sällsynta fall av hypofysapoplexi (ett kliniskt syndrom sekundärt till hypofysinfarkt) rapporterats efter administrering av GnRH-agonister. Majoriteten inträffade inom 2 veckor efter den första dosen, i något fall inom den första timmen. I dessa fall var tecknen på hypofysapoplexi plötslig huvudvärk, kräkningar, synförändringar, oftalmoplegi, förändrad mental status och ibland kardiovaskulär kollaps. Omedelbar medicinsk tillsyn krävs.

Metabola förändringar

Hyperglykemi och en ökad risk att utveckla diabetes har rapporterats hos män som får GnRH-agonister. Hyperglykemi kan tyda på utveckling av diabetes mellitus eller försämring av glykemisk kontroll hos patienter med diabetes. Blodglukos och/eller glykosylerat hemoglobin (HbA1c) bör kontrolleras regelbundet hos patienter som får GnRH-agonister och behandling ges enligt gällande riktlinjer för behandling av hyperglykemi eller diabetes. Metabola förändringar som förknippas med GnRH-agonister kan även omfatta fettlever.

Kramper

Efter marknadsintroduktion har kramper observerats hos patienter som behandlas med leuprorelin med eller utan predisponerande faktorer (se avsnitt 4.8). Kramper ska hanteras enligt gällande klinisk praxis.

Idiopatisk intrakraniell hypertension:
Idiopatisk intrakraniell hypertension (pseudotumor cerebri) har rapporterats hos patienter som fått leuprorelin. Patienterna ska varnas om tecken och symtom på idiopatisk intrakraniell hypertension, däribland svår eller återkommande huvudvärk, synstörningar och tinnitus. Om idiopatisk intrakraniell hypertension uppstår ska utsättning av leuprorelin övervägas.

Mycket allvarliga hudbiverkningar
Mycket allvarliga hudbiverkningar (SCARs), inklusive Stevens-Johnsons syndrom (SJS) och toxisk epidermal nekrolys (TEN) som kan vara livshotande eller dödliga, har rapporterats i samband med behandling med leuprorelin. Vid förskrivningstillfället ska patienten informeras om tecken och symtom och ska övervakas noga för allvarliga hudreaktioner. Om tecken och symtom som tyder på dessa reaktioner uppstår ska leuprorelin omedelbart sättas ut och en alternativ behandling ska övervägas (enligt vad som är lämpligt).

Övriga händelser

Fall av urinvägsobstruktion och ryggmärgskompression, som kan bidra till förlamning med eller utan fatala komplikationer, har rapporterats med GnRH-agonister. Om ryggmärgskompression eller nedsatt njurfunktion utvecklas, ska standardbehandling av dessa komplikationer inledas.

Patienter med vertebral- och/eller hjärnmetastaser samt patienter med urinvägsobstruktion ska övervakas noggrant under de första behandlingsveckorna.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga studier av farmakokinetiska interaktioner mellan läkemedel har utförts. Det finns inga tillgängliga rapporter angående interaktioner mellan leuprorelin och andra läkemedel.

Eftersom androgen deprivationsterapi kan förlänga QT-intervallet, bör en noggrann övervägning göras av samtidig användning av leuprorelin med läkemedel som förlänger QT-intervallet, eller med läkemedel som kan framkalla torsade de pointes såsom klass IA-antiarytmika (t ex kinidin, disopyramid) eller klass III-antiarytmika (t ex amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), metadon, moxifloxacin, antipsykotika m fl (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

CAMCEVI är kontraindicerat hos kvinnor.

Utifrån resultat hos djur samt verkningsmekanism kan leuprorelin försämra fertiliteten hos män med reproduktionspotential (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Läkemedel som innehåller leuprorelin har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Detta läkemedel kan orsaka trötthet, yrsel och synrubbningar (se avsnitt 4.8). Patienter ska rådas att inte framföra fordon eller använda maskiner om dessa biverkningar uppträder.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De biverkningar som iakttagits med läkemedel som innehåller leuprorelin beror huvudsakligen på den specifika farmakologiska verkningsmekanismen hos leuprorelin, nämligen ökningar och minskningar av vissa hormonnivåer. De vanligaste biverkningarna är värmevallningar,

illamående, sjukdomskänsla och trötthet samt övergående lokal irritation vid injektionsstället. Lindriga till måttliga värmevallningar förekommer hos omkring 58 % av patienterna.

Tabell över biverkningar

Följande biverkningar rapporterades under kliniska studier med injektionsläkemedel som innehåller leuprorelin hos patienter med framskriden prostatacancer. Biverkningarnas frekvens klassificeras som mycket vanliga (≥1/10), vanliga (≥1/100, <1/10), mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100), sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000) och mycket sällsynta (<1/10 000), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 1: Biverkningar som rapporterats för injektionsläkemedel som innehåller leuprorelin

Infektioner och infestationer	
vanliga	nasofaryngit
mindre vanliga	urinvägsinfektion, lokal hudinfektion
Blodet och lymfsystemet	
vanliga	hematologiska förändringar, anemi
Metabolism och nutrition	
mindre vanliga	förvärrad diabetes mellitus
Psykiska störningar	
mindre vanliga	onormala drömmar, depression, minskat libido
Centrala och perifera nervsystemet	
mindre vanliga	yrsel, huvudvärk, hypestesi, sömnlöshet, rubbning av smaksinne, rubbning av luktsinne, vertigo
sällsynta	onormala ofrivilliga rörelser
ingen känd frekvens	idiopatisk intrakraniell hypertension (pseudotumor cerebri) (se avsnitt 4 4)
Hjärtat	
mindre vanliga	QT-förlängning (se avsnitt 4.4 och avsnitt 4.5)hjärtinfarkt (se avsnitt 4.4)
Blodkärl	
mycket vanliga	värmevallningar
mindre vanliga	hypertoni, hypotoni
sällsynta	synkope och kollaps
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	
mindre vanliga	rinorré, dyspné
ingen känd frekvens	interstitiell lungsjukdom
Magtarmkanalen	
vanliga	illamående, diarré, gastroenterit/kolit
mindre vanliga	konstipation, muntorrhet, dyspepsi, kräkning
sällsynta	flatulens, rapning
Hud och subkutan vävnad	
mycket vanliga	ekkymoser, erytem
vanliga	klåda, nattliga svettningar
mindre vanliga	klibbighet, ökad svettning
sällsynta	alopeci, hudutslag
ingen känd frekvens	Steven-Johnsons syndrom/toxisk epidermal nekrolys (SJS/TEN) (se avsnitt 4.4) Toxiskt hudutslag Erythema multiforme
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
vanliga	ledvärk, värk i extremiteter, myalgi, stelhet, svaghet

mindre vanliga	ryggsmärta, muskelkramper
Njurar och urinvägar	
vanliga	infrekvent urintömning, miktionssvårighet, dysuri, nykturi, oliguri
mindre vanliga	blåskramp, hematuri, förvärrad frekvent urintömning, urinretention
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
vanliga	ömma bröst, testikelatrofi, smärta i testiklarna, infertilitet, brösthypertrofi, erektil dysfunktion, minskad penisstorlek
mindre vanliga	gynekomasti, impotens, testikelrubbning
sällsynta	bröstsmärta
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
mycket vanliga	trötthet, sveda vid injektionsstället, parestesi vid injektionsstället
vanliga	sjukdomskänsla, smärta vid injektionsstället, blåmärke vid injektionsstället, stickningar vid injektionsstället
mindre vanliga	klåda vid injektionsstället, förhårdnad vid injektionsstället, letargi, smärta, feber
sällsynta	sår vid injektionsstället
mycket sällsynta	nekros vid injektionsstället
Undersökningar	
vanliga	ökad blodkreatininfosfokinas, förlängd koagulationstid
mindre vanliga	ökad alaninaminotransferas, ökade blodtriglycerider, förlängd protrombintid, viktökning

Beskrivning av enskilda biverkningar

Andra biverkningar som har rapporterats att allmänt förekomma vid behandling med leuprorelin inbegriper perifert ödem, lungemboli, hjärtklappning, myalgi, känselförändringar i huden, muskelsvaghet, rysningar, utslag, amnesi och synrubbningar. Muskelatrofi har observerats vid långtidsanvändning av produkter i denna läkemedelsklass. Infarcering av befintlig hypofys adenom har rapporterats i sällsynta fall efter tillförsel av såväl kort- som långverkande GnRH-agonister. Det har förekommit sällsynta rapporter om trombocytopeni och leukopeni. Förändrad glukostolerans har rapporterats.

Kramper har rapporterats efter administrering av GnRH-agonistanalog (se avsnitt 4.4).

Lokala biverkningar som rapporterats efter injektion av läkemedel som innehåller leuprorelin är sådana som ofta förknippas med liknande subkutant injicerade produkter. I allmänhet är dessa lokala biverkningar efter subkutan injektion lindriga och beskrivs ha kort varaktighet.

Anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner har rapporterats i sällsynta fall efter administrering av GnRH-agonistanalog.

Förändringar av bentäthet

Minskad bentäthet har rapporterats i den medicinska litteraturen hos män som har genomgått orkidektomi eller som har behandlats med en GnRH-analog. Det kan förväntas att långvarig behandling med leuprorelin kan leda till ökade tecken på osteoporos. Beträffande den ökade risken för frakturer på grund av osteoporos (se avsnitt 4.4).

Försämring av sjukdomssymtom

Behandling med leuprorelin kan göra att sjukdomssymtomen förvärras under de första veckorna. Om tillstånd såsom vertebralmetastaser och/eller urinvägsobstruktion eller hematuri försvåras, kan neurologiska problem uppstå såsom svaghet och/eller parestesi i de nedre extremiteterna eller förvärrade urinvägssymtom.

Klinisk erfarenhet av lokal hudtolerabilitet med CAMCEVI

I huvudstudien FP01C-13-001 bedömdes lokal hudtolerabilitet av CAMCEVI utifrån fyra aspekter: klåda, erytem, sveda och stickande känsla. Flertalet av de 137 försökspersoner som fick CAMCEVI som subkutan injektion uppvisade ingen eller lindrig hudirritation efter injektionen. De rapporterade lokaliserade biverkningarna var i allmänhet lindriga till måttliga och övergående.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdosering

Leuprorelin saknar missbrukspotential och avsiktlig överdosering anses osannolik. Det finns inga rapporter om missbruk eller överdosering vid klinisk användning av leuprorelin. I händelse av en överdos ska patienten övervakas och symtomatisk stödbehandling ges.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Endokrinterapi, gonadotropinfrisättande hormonanaloger; ATC-kod: L02AE02

Verkningsmekanism

Leuprorelinmesilat är en syntetisk nonapeptid, analog till naturligt förekommande GnRH, som vid kontinuerlig tillförsel hämmar hypofysens utsöndring av gonadotropin och undertrycker steroidgenes i testiklarna hos män. Denna effekt är reversibel när läkemedelsterapin upphör. Analogen är dock mer potent än det naturliga hormonet och tiden det tar för att normalisera testosteronhalten kan variera mellan patienter.

Farmakodynamisk effekt

Administrering av leuprorelin resulterar inledningsvis i ökade nivåer av cirkulerande luteiniseringshormon (LH) och follikelstimulerande hormon (FSH) i blodet, vilket leder till en övergående ökning av gonadsteroid-, testosteron- och dihydrotestosteronnivåerna hos män. Kontinuerlig administrering av leuprorelin leder till minskade nivåer av LH och FSH. Hos män sjunker testosteronnivån till under kastrattröskeln (≤ 50 ng/dl).

Efter den första dosen leuprorelin sågs en övergående ökning av de genomsnittliga serumtestosteronkoncentrationerna, följt av en sänkning till under kastrattröskeln (≤ 50 ng/dl) inom 3-4 veckor. Vid administrering av läkemedlet var 6:e månad bibehölls testosteronnivåerna under kastrattröskeln (Figur 1 nedan).
Långtidsstudier på leuprorelin har visat att vid fortsatt behandling bibehålls testosteron under kastratnivå i upp till sju år och förmodligen på obestämd tid.

Tumörstorleken mättes inte direkt under det kliniska studieprogrammet, men ett indirekt fördelaktigt tumörsvar visades genom en 97-procentig reduktion av genomsnittligt PSA med leuprorelin.

I en fas III randomiserad klinisk studie inkluderades 970 patienter med lokalt avancerad prostatacancer (främst T2c-T4 och några T1c-T2b patienter med patologisk regional nodal sjukdom) varav 483 fick korttids-androgensuppression (6 månader) i kombination med strålbehandling och 487 fick långtidsbehandling (3 år). Non-inferiority-analys användes för jämförelse av korttidsbehandlingen med långtidsbehandlingen och samtidig adjuvant hormonell behandling med GnRH-agonist (triptorelin eller goserelin). Den 5-åriga totala mortaliteten var 19,0 % respektive 15,2 % i korttids- respektive långtidsgrupperna. Den observerade riskkvoten (hazard ratio) på 1,42 med ett övre ensidigt 95,71 % konfidensintervall av 1,79 eller tvåsidigt 95,71 % CI 1,09; 1,85 (p = 0,65 för non-inferiority) visar att kombinationen av strålbehandling plus 6 månaders androgen deprivationsterapi ger sämre överlevnad jämfört med strålbehandling plus 3 års androgen deprivationsterapi. Total överlevnad efter 5 års långtidsbehandling respektive korttidsbehandling visar 84,8 % respektive 81,0 % överlevnad. Total livskvalitet vid användning av QLQ-C30 skilde sig inte signifikant mellan de två grupperna (P = 0,37). Resultaten domineras av patientpopulationen med lokalt avancerade tumörer.

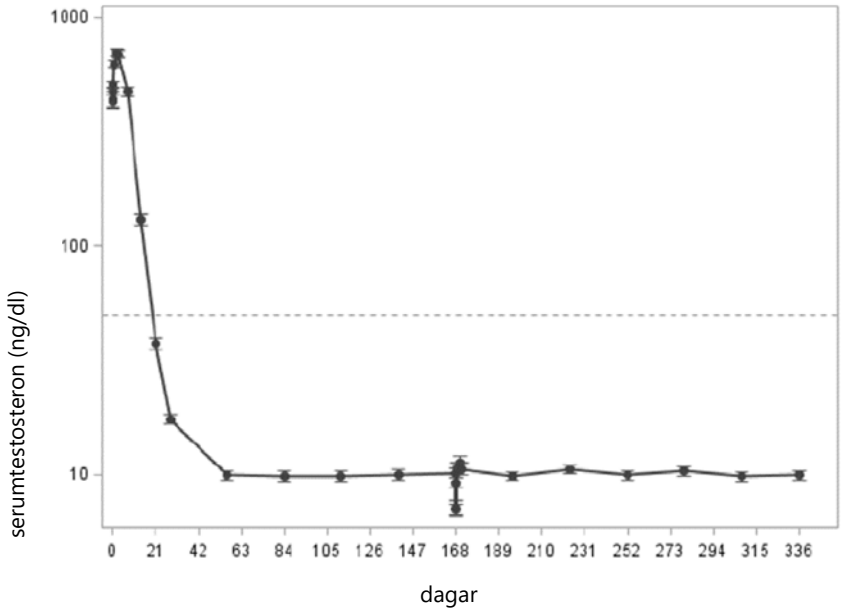
Evidens för indikationen lokaliserad prostatacancer av högrisktyp är baserat på publicerade studier med strålbehandling i kombination med GnRH-analoger, inklusive leuprorelin. Analyser av kliniska data från fem publicerade studier (EORTC 22863, RTOG 85-31, RTOG 92-02, RTOG 8610, och D'Amico et al, JAMA, 2004), visar samtliga på fördel för kombinationen GnRH-analog med strålbehandling. Tydlig differentiering av respektive studiepopulation för indikationerna lokalt avancerad prostatacancer och lokaliserad prostatacancer av högrisktyp var inte möjlig i de publicerade studierna.

Kliniska data har visat att strålbehandling följt av 3 års androgen deprivationsterapi är att föredra framför strålbehandling följt av 6 månaders androgen deprivationsterapi. Rekommendationen för androgen deprivationsterapi i medicinska riktlinjer för T3-T4 patienter som får strålbehandling är 2-3 år.

Klinisk erfarenhet av effekt med CAMCEVI

I den enarmade, oblindade, 48 veckor långa fas 3-multicenterstudien med leuprorelin inkluderades 137 män med lokaliserad prostatacancer av högrisktyp och lokalt avancerad hormonberoende prostatacancer i behov av androgen deprivationsterapi. Läkemedlets effekt (två doser administrerade med 24 veckors mellanrum) utvärderades som procentandelen försökspersoner vars serumtestosteronkoncentrationer sjunkit till under kastrattröskeln, effekt på LH-nivåer i serum som ett mått på kontroll av testosteronnivån, samt effekt på PSA-nivåer i serum.
Vid dag 28 var procentandelen patienter med serumtestosteronnivåer under kastrattröskeln (≤ 50 ng/dl) 98,5 % (135 av 137 patienter; intention-to-treat-analys) respektive 99,2 % (123 av 124 försökspersoner; per-protocol-analys) (figur 1).

Figur 1: **Genomsnittlig serumtestosteronkoncentration över tid med CAMCEVI (n=124; per-protocol-analys)**



Den streckade linjen anger kastrattröskeln (50 ng/dl) för serumtestosteron.

De genomsnittliga LH-nivåerna i serum sjönk signifikant efter den första injektionen, och denna effekt kvarstod fram till slutet av studien (98 % sänkning jämfört med baslinjen [dag 336]).
I denna studie gjordes ingen direkt mätning av tumörstorlek; dock kan leuprorelin antas ha en indirekt gynnsam tumörrespons, vilket en signifikant minskning av de genomsnittliga PSA-värdena över tid efter injektion av läkemedlet tyder på (medelvärdet 70 ng/ml vid baslinjen sjönk till ett genomsnittligt minimum på 2,6 ng/ml [per-protocol-populationen] vid dag 168).

Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för referensläkemedlet som innehåller leuprorelin för alla grupper av den pediatriska populationen för prostatakarcinom (information om pediatrisk användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

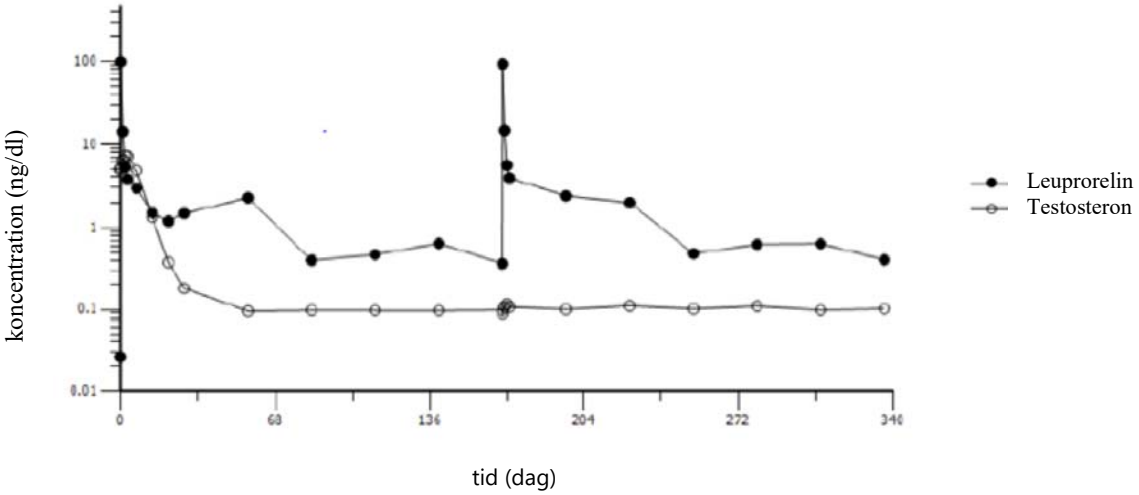
Absorption

Efter den första och andra dosen av leuprorelin observerades initialt en snabb höjning av leuprorelinkoncentrationen i serum, följt av en snabb nedgång under de första 3 dagarna efter dosen: efter en inledande ”språngfas" som kännetecknades av genomsnittliga leuprorelinkoncentrationer i serum på 99,7 och 93,7 ng/ml efter cirka 3,7 respektive 3,8 timmar efter dosering, höll sig de genomsnittliga serumleuprorelinnivåerna relativt konstanta under doseringsintervallen på 24 veckor, med kontinuerlig frisättning av leuprorelin från dag tre efter dosering och med stabila serumkoncentrationer ("platåfas") under hela doseringsintervallet på 24 veckor (cirka 6 månader) (genomsnittlig koncentration: 0,37 till 2,97 ng/ml). Det finns inga belägg för signifikant ackumulering vid upprepad dosering av leuprorelin med 24 veckors mellanrum.

Efter den initialt hastiga ökningen av leuprorelinkoncentrationerna efter CAMCEVI följer en snabb nedgång till steady-state-nivåer.

I figur 2 visas de observerade farmakokinetiska/farmakodynamiska profilerna (som serumkoncentrationer) för leuprorelin kontra testosteron efter den första injektionen av CAMCEVI (första dosen) och efter 24 veckor (andra dosen) (studie FP01C-13-001; del II).

Figur 2: **Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt svar på CAMCEVI**



Distribution

Den genomsnittliga distributionsvolymen vid steady-state av leuprorelin efter intravenös bolusadministrering till friska frivilliga män var 27 liter. *In vitro*-bindning till humana plasmaproteiner varierade mellan 43 % och 49 %.

Metabolism

Inga metabolismstudier har genomförts med leuprorelin.

Eliminering

Hos friska frivilliga män resulterade intravenös bolusadministrering av 1 mg leuprorelin i ett genomsnittligt systemiskt clearance på 8,34 l/timme och en terminal elimineringshalveringstid på omkring 3 timmar, baserat på en två-kompartmentmodell.

Inga exkretionsstudier har genomförts med leuprorelin.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Prekliniska studier med leuprorelin visade effekter på reproduktionssystemet hos båda könen, vilket förväntades utifrån de kända farmakologiska egenskaperna. Dessa effekter visades vara reversibla vid avslutad behandling och efter en lämplig regenereringstid. Leuprorelin visade ingen teratogenicitet. Embryotoxicitet/-dödlighet iakttogs hos kanin, vilket överensstämmer med leuprorelins farmakologiska effekter på reproduktionssystemet.

I linje med de GnRH-agonistiska effekterna av leuprorelin observerades hyperplasi och adenom i hypofysens framlob hos råttor.

Karcinogenicitetsstudier utfördes på råtta och mus under 24 månader. Hos råtta sågs en dosrelaterad ökning av hypofysapoplexi efter subkutan administrering av doser på 0,6 till 4 mg/kg/dag. Inga sådana effekter observerades hos mus.

Leuprorelin var inte mutagent i en serie *in vitro*- och *in vivo*-analyser.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Poly(DL-laktid)
N-metylpyrrolidon

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C – 8 °C).
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

En förpackning innehåller:
1 förfylld spruta (cyklisk olefin-sampolymer, försluten med grå bromobutylgummipropp, kolv och fingergrepp), 1 steril säkerhetskanyl (18-gauge x 5/8 tum).

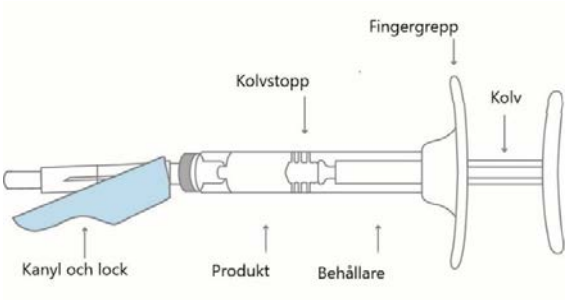
6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Följ instruktionerna noga för att säkerställa korrekt beredning av CAMCEVI före administrering.

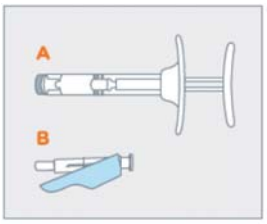
Viktigt: Låt CAMCEVI uppnå rumstemperatur (15 °C till 25 °C) före användning. Användning av handskar rekommenderas vid administrering.

CAMCEVI innehåller:
- Blisterförpackning innehållande en steril förfylld spruta;
- En steril säkerhetskanyl.

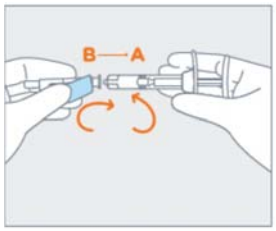
Sammansatt förfylld spruta:



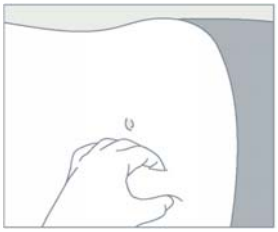
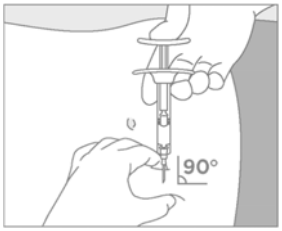
Steg 1 - Beredning av läkemedlet:

	**Låt produkten uppnå rumstemperatur och kontrollera innehållet** • Ta fram CAMCEVI ur kylen. • Låt CAMCEVI uppnå rumstemperatur (15 °C till 25 °C) före användning. Detta tar cirka 15 till 20 minuter. • Öppna kartongen; ta ut blisterförpackningen och påsen och placera dem på en ren och torr yta. Ta ut den förfyllda CAMCEVI-sprutan (A) ur blisterförpackningen. Ta ut säkerhetskanylen (B) ur påsen. Kontrollera alla delar. Om någon komponent är skadad ska produkten inte användas. • Kontrollera sprutans utgångsdatum. Om utgångsdatum har passerats ska sprutan inte användas. • Kontrollera läkemedlet visuellt före användning. Den förfyllda sprutan ska innehålla benvit till svagt gul, trögflytande och opaliserande suspension. Om främmande partiklar är synliga i sprutans behållare ska produkten inte användas.

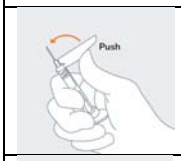
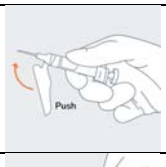
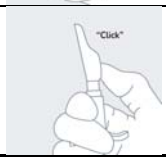
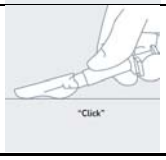
Steg 2 - Sammansättning av sprutan:

Fäst kanylen 	• Avlägsna det grå locket från sprutan (A). • Fäst kanylen (B) på änden av sprutan (A) genom att trycka och vrida medurs cirka ett trekvarts varv tills kanylen sitter fast. Dra inte åt för hårt. Om den förfyllda CAMCEVI-sprutan går sönder på grund av att kanylen skruvats åt för hårt, ska den kasseras.

Steg 3 - Administrering:

Förbered injektionsstället  **Administrera läkemedlet**  	• Välj ett injektionsställe på övre eller mellersta delen av buken, med tillräckligt mängd mjuk eller lös subkutan vävnad och som inte har använts nyligen. Injektionsstället bör varieras med jämna mellanrum. • Rengör injektionsstället med en spritkompress. Injicera **INTE** på ställen med grov eller fibrös subkutan vävnad eller som kan utsättas för friktion eller tryck (t ex av ett bälte eller linningen på klädesplagg). • Dra bort kanyllocket från kanylen (B). Greppa tag i huden runt injektionsstället med ena handen. Stick in kanylen i 90 graders vinkel, och släpp sedan greppet om huden. • Injicera hela innehållet i sprutan med ett långsamt och stadigt tryck, och dra sedan ut kanylen i samma 90-gradiga vinkel som den stacks in. Intraarteriell och intravenös injektion måste noga undvikas.

Steg 4 - Kassera kanylen och den förfyllda sprutan

Kanylskydd Aktivering med tumme / Aktivering mot yta     	• Omedelbart efter att kanylen tagits bort, aktiverar du säkerhetsskyddet med hjälp av ett finger/tummen eller en plan yta och trycker tills skyddet helt täcker kanylspetsen och det låses fast. • Ett hörbart och taktilt ”klickljud” verifierar ett låst läge. Kontrollera att säkerhetsskyddet sitter fast ordentligt. Efter användning, placera den använda sprutan med skyddad kanyl i en godkänd behållare för riskavfall. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/22/1647/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats http://www.ema.europa.eu.

BILAGA II

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningssats

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,
Grekland

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningssatsen anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Receptbelagt läkemedel.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in:

- På begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten;
- När riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III

MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

CAMCEVI 42 mg injektionsvätska, depotsuspension
leuprorelin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En förfylld spruta innehåller leuprorelinmesilat motsvarande 42 mg leuprorelin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: Poly(DL-laktid) och N-metylpyrrolidon. Se bipacksedeln för mer information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

Injektionsvätska, depotsuspension

Denna förpackning innehåller en förfylld spruta och en steril säkerhetskanyl.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Endast för engångsbruk.

Används var 6:e månad

För subkutan användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/22/1647/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Camcevi

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

SPRUTA, BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

CAMCEVI 42 mg injektionsvätska, depotsuspension
leuprorelin
s.c.

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

accord

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

SPRUTA, ETIKETT

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

CAMCEVI 42 mg injektionsvätska, depotsuspension
leuprorelin
s.c.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

För subkutan användning

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

CAMCEVI 42 mg injektionsvätska, depotsuspension
leuprorelin

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.
- Spara denna information. Du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad CAMCEVI är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder CAMCEVI
3. Hur du använder CAMCEVI
4. Eventuella biverkningar
5. Hur CAMCEVI ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad CAMCEVI är och vad det används för

Den aktiva substansen i CAMCEVI är leuprorelin som är en GnRH-agonist (en syntetisk version av ett naturligt hormon som kallas gonadotropinfrisättande hormon) och verkar på samma sätt som det kroppsegna hormonet för att sänka nivåerna av könshormonet testosteron i kroppen.

Prostatacancer är känslig för hormoner som testosteron, och en sänkning av testosteronnivåerna kan bidra till att hämma cancerns tillväxt.

CAMCEVI används för att behandling av vuxna män som har:
- hormonberoende metastatisk prostatacancer samt för
- icke-metastatisk hormonberoende **prostatacancer** av högrisktyp i kombination med strålbehandling.

2. Vad du behöver veta innan du använder CAMCEVI

Använd inte CAMCEVI:
- om du är **kvinna eller barn under 18 år**;
- om du är **allergisk** mot leuprorelin eller liknande läkemedel som påverkar könshormonerna (GnRH-agonister); din läkare hjälper dig att identifiera dessa om det behövs,
- om du är allergisk mot något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6);
- om dina **testiklar har opererats bort**, eftersom detta läkemedel då inte längre kan bidra till att sänka dina testosteronnivåer.
- som enda behandling om du har symtom som är relaterade till tryck på ryggmärgen eller en tumör i ryggraden. I detta fall måste CAMCEVI kompletteras med andra läkemedel mot prostatacancer.

Varningar och försiktighet

Sök akut läkarvård om du drabbas av:
- plötslig huvudvärk;
- kräkningar;
- synbortfall eller dubbelseende;
- försämrad förmåga att röra musklerna i och runt ögat;
- förändrat sinnestillstånd;
- tidiga symtom på hjärtsvikt, såsom
  - trötthet;
  - svullna vrister;
  - ökat behov att urinera på natten;
  - svårare symtom som snabb andhämtning, bröstsmärta och svimning.

Detta kan vara tecken på ett tillstånd som kallas hypofys-slaganfall, vilket beror på en blödning eller propp i hypofysen som sitter på hjärnans undersida. Ett hypofys-slaganfall kan orsakas av en tumör i hypofysen och uppstår i sällsynta fall efter det att behandlingen påbörjats. De flesta fall inträffar inom 2 veckor efter den första dosen, och vissa inom den första timmen.

Allvarliga hudutslag inklusive Steven-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys (SJS/TEN) har rapporterats i samband med leuprorelin. Sluta genast att använda leuprorelin och sök omedelbart vård om du upplever något av de symtom som förknippas med dessa allvarliga hudreaktioner och som beskrivs i avsnitt 4.

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du använder CAMCEVI om du
- får tecken och symtom från hjärta och blodkärl som t ex snabba oregelbundna hjärtslag. Sådana snabba hjärtslag kan orsaka svimning och/eller krampanfall;
- har besvär med hjärtat eller blodkärlen, inklusive rubbningar i hjärtrytmen (arytmi), eller tar läkemedel för dessa besvär. Risken för att drabbas av hjärtrytmrubbningar kan vara förhöjd när man använder CAMCEVI. Din läkare kan övervaka ditt hjärta med hjälp av elektrokardiogram (EKG);
- har prostatacancer som spritt sig till ryggmärgen eller hjärnan. Din läkare kommer att hålla dig under extra noggrann uppsikt under de första behandlingsveckorna;
- har **diabetes mellitus** (förhöjt blodsocker). CAMCEVI kan förvärra befintlig diabetes, och personer med diabetes behöver därför kontrollera sina blodsockervärden med tätare mellanrum;
- har fettlever (ett tillstånd med överdriven fettinlagring i levern).

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska under pågående behandling med CAMCEVI om du
- drabbas av en hjärtattack. Symtomen kan vara bröstsmärta, andfåddhet, yrsel och svettning;
- drabbas av en stroke. Symtomen kan vara att ansiktet ”hänger ner” på ena sidan, att man inte kan lyfta armarna och/eller sluddrigt tal;
- drabbas av en skelettfraktur. Behandling med CAMCEVI kan öka risken för benbrott p g a osteoporos (benskörhet);
- får ett krampanfall;
- märker att ditt blodsockervärde ökar. Läkare kommer att kontrollera ditt blodsockervärde noggrant under behandlingen;
- har **urineringsbesvär**. Detta kan bero på en förträngning av urinledaren. Läkare kommer att kontrollera dig noggrant under de första behandlingsveckorna;
- utvecklar symtom på **ryggmärgskompression** som t ex smärta, domningar eller svaghet i armarna, händerna, benen och fötterna. Läkaren kommer att kontrollera dig noggrant under de första behandlingsveckorna.

Komplikationer som kan uppstå under de första behandlingsveckorna
Under de första behandlingsveckorna sker vanligtvis en tillfällig ökning av nivåerna av det manliga könshormonet testosteron i blodet. Detta kan leda till tillfälligt förvärrade

sjukdomsrelaterade symtom och även uppkomst av nya symtom som du inte har upplevt tidigare. Särskilt följande symtom kan uppstå:
- skelettsmärta;
- urineringsbesvär, smärta, domningar och/eller svaghet i armar, händer, ben och fötter, eller svårighet att kontrollera blåsan och tarmen på grund av ryggmärgskompression;
- blod i urinen.

Dessa symtom försvinner vanligtvis vid fortsatt behandling. Försvinner inte symtomen ska du kontakta din läkare.

Du kan få ett annat läkemedel innan du börjar med CAMCEVI för att motverka den inledande uppgången av testosteron i blodet. Du kan fortsätta att ta detta andra läkemedel under några veckors behandling med CAMCEVI.

Om CAMCEVI inte har effekt
Vissa patienter har tumörer som inte är mottagliga för sänkta testosteronnivåer. Tala om för din läkare om du har känslan att CAMCEVI inte har tillräcklig effekt.

Andra läkemedel och CAMCEVI
Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

CAMCEVI kan påverka vissa andra läkemedel som används för att behandla hjärtrytmrubbningar (t ex kinidin, prokainamid, amiodaron, sotalol, dofetilid och ibutilid) eller kan öka risken för hjärtrytmrubbningar när det används tillsammans med andra läkemedel, t ex metadon (används mot smärta och som heroinsubstitut vid behandling av drogberoende), moxifloxacin (ett antibiotikum) och antipsykotiska läkemedel som används vid allvarlig psykisk sjukdom.

Graviditet och amning
Detta läkemedel är inte avsett för kvinnor.

Körförmåga och användning av maskiner
Trötthet, yrsel och synstörningar är möjliga biverkningar vid behandling med CAMCEVI. Om du besväras av dessa biverkningar ska du inte köra eller använda verktyg eller maskiner.

3. Hur du använder CAMCEVI

CAMCEVI ges som en engångsinjektion under huden (subkutant) en gång var 6:e månad, av läkare eller sjuksköterska.

Läkemedlet bör endast ges av din läkare eller en sjuksköterska som ser till att det injiceras på rätt sätt under huden, och inte i ett blodkärl.

Efter injektionen bildar läkemedlet en fast depå, från vilken leuprorelin långsamt frisätts i kroppen under en 6-månadersperiod.

I kombination med strålbehandling
Detta läkemedel kan användas före eller under pågående strålbehandling av lokaliserad prostatacancer av högrisktyp samt lokalt avancerad prostatacancer. Lokaliserad prostatacancer av högrisktyp innebär att cancern troligen kommer att sprida sig från prostatakörteln till närliggande vävnader och bli lokalt avancerad. Lokalt avancerad prostatacancer innebär att cancern har spridit sig från bäckenet till närliggande vävnader som t ex lymfkörtlar.

Övervakning av din behandling
Din läkare kommer att övervaka hur du svarar på behandlingen med hjälp av blodprov; bland annat kontrolleras blodnivåerna av prostataspecifikt antigen (PSA).

Om du använt för stor mängd CAMCEVI
Eftersom injektionen administreras av din läkare eller utbildad vårdpersonal, förväntas inte någon överdosering. Om du ändå av misstag skulle få för mycket läkemedel, kommer läkaren att hålla dig under uppsikt och ge dig ytterligare behandling efter behov.

Om du har glömt att använda CAMCEVI
Prata med din läkare om du tror att din sexmånaders CAMCEVI-dos har blivit bortglömd.

Om du slutar att använda CAMCEVI
I regel krävs långvarig behandling med CAMCEVI vid prostatacancer. Därför ska inte behandlingen avslutas i förtid, även om det sker en förbättring av symtomen eller de försvinner helt. Om behandlingen avslutas för tidigt kan symtomen återkomma. Du ska inte avbryta behandlingen i förtid utan att dessförinnan ha rådgjort med din läkare.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Sök akut läkarvård om du drabbas av:
- plötslig huvudvärk;
- kräkningar;
- synbortfall eller dubbelseende;
- försämrad förmåga att röra musklerna i och runt ögat;
- förändrat sinnestillstånd;
- tidiga symtom på hjärtsvikt, såsom
  - trötthet;
  - svullna vrister;
  - ökat behov att urinera på natten;
  - svårare symtom som snabb andhämtning, bröstsmärta och svimning.

Detta kan vara tecken på ett tillstånd som kallas hypofys-slaganfall, vilket beror på en blödning eller propp i hypofysen som sitter på hjärnans undersida. Ett hypofys-slaganfall kan orsakas av en tumör i hypofysen och uppstår i sällsynta fall efter det att behandlingen påbörjats. De flesta fall inträffar inom 2 veckor efter den första dosen, och vissa inom den första timmen.

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data):
- Rödaktiga, icke upphöjda eller runda fläckar på överkroppen, ofta med en liten blåsa i mitten, hudflagning, sår i mun, hals, näsa, könsorgan och ögon. Dessa allvarliga hudutslag kan föregås av feber och influensaliknande symtom (Steven-Johnsons syndrom/toxisk epidermal nekrolys).
- Hudrodnad och kliande hudutslag. (Toxiskt hudutslag)
- En hudreaktion som orsakar röda prickar eller fläckar på huden som kan likna en måltavla och har ett mörkrött parti i mitten som omsluts av blekare röda ringar (Erythema multiforme).

Biverkningar i början av behandlingen
Under den första behandlingsveckan sker vanligtvis en tillfällig ökning av nivåerna av det manliga könshormonet testosteron i blodet. Detta kan leda till <u>tillfälligt förvärrade</u> sjukdomsrelaterade symtom, och även uppkomst av <u>nya symtom</u> som du inte har upplevt tidigare. Dessa kan särskilt inkludera:
- skelettsmärta;
- urineringsbesvär, smärta, domningar och/eller svaghet i armar, händer, ben och fötter, eller svårighet att kontrollera blåsan och tarmen på grund av ryggmärgskompression;
- blod i urinen.

Din läkare kan ge dig ett annat läkemedel i början av behandlingen för att minska en del av dessa inledande biverkningar (se även avsnitt 2, Komplikationer som kan uppstå under behandlingens första

veckor).

Biverkningar vid injektionsstället
Följande biverkningar kan uppstå runt injektionsstället efter injektionen:
- lätt brännande känsla och domningar omedelbart efter injektionen (mycket vanliga: kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare);
- smärta, blåmärken och sveda efter injektionen (vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare);
- klåda och förhårdnad vävnad vid injektionsstället (mindre vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare);
- skada eller sår på huden vid injektionsstället (sällsynta: kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare);
- vävnadsdöd vid injektionsstället (mycket sällsynt, kan drabba upp till 1 av 10 000 personer).

Dessa biverkningar är lindriga och kortvariga. De uppstår endast i samband med injektionen. Om du får någon av dessa biverkningar, tala med din läkare.

Mycket vanliga biverkningar (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

- värmevallningar;
- blåmärken och/eller hudrodnad;
- trötthet.

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- förkylningssymtom (nasofaryngit);
- illamående, diarré, mag- och tarminflammation (gastroenterit/kolit);
- klåda;
- nattliga svettningar;
- ledvärk, smärta i armar och ben, muskelvärk och värk;
- behov att urinera oftare än normalt, även på natten, svårigheter att urinera, smärta vid urinering, otillräcklig urinering eller behov att urinera mer sällan;
- ömma och/eller svullna bröst, förminskade testiklar, testikelsmärta, infertilitet, erektionsproblem, minskad penisstorlek;
- perioder med överdrivna skakningar och hög feber (stelhet), svaghet, allmän sjukdomskänsla;
- avvikande laboratorieresultat på blodprov (förlängd blödningstid, förändrade blodvärden, lågt antal röda blodkroppar).

Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- urinvägsinfektion, lokal hudinfektion;
- försämring av diabetes mellitus;
- onormala drömmar, depression, minskad sexlust;
- yrsel, huvudvärk, delvis eller helt förlorad känsel i en del av kroppen, sömnlöshet, onormal förändring av smak- och/eller luktsinnet;
- ostadighetskänsla balanssvårigheter (svindel);
- förändringar på elektrokardiogram (EKG) (QT förlängning);
- hjärtattack. Symtom på detta kan vara bröstsmärta, andfåddhet, yrsel och svettning;
- högt eller lågt blodtryck;
- rinnande näsa andfåddhet;
- förstoppning, muntorrhet, (matsmältningsbesvär med symtom som mättnadskänsla, smärta i magen, rapning, illamående, kräkningar, brännande känsla i magen (dyspepsi), kräkningar;
- klibbighet och svettning;
- ryggsmärta, muskelkramper;
- blåskramp, blod i urinen, överaktiv blåsa (behov att urinera innan blåsan är full), oförmåga att urinera;

- förstorade bröst, impotens, problem med testiklarna (t ex svullen, röd eller varm pung, smärta eller obehag i bäckenet);
- dåsighet (letargi) , smärta, feber;
- avvikande laboratorieresultat på blodprov,viktuppgång.
-

Sällsynta biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare)

- okontrollerbara och ofrivilliga kroppsrörelser;
- svimning, kollaps;
- gaser i magen och rapning;
- håravfall, finnar på huden;
- bröstsmärta.

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
- inflammation i lungorna, (intestinal lungsjukdom);
- idiopatisk intrakraniell hypertension (ökat tryck inuti skallen, runt hjärnan som kännetecknas av huvudvärk, dubbelseende och andra problem med synen samt ringningar eller susningar i ena eller båda öronen).

Följande allvarliga allergiska reaktioner har rapporterats för läkemedel i samma läkemedelsklass som CAMCEVI
- andningssvårigheter eller yrsel (sällsynta).

Följande biverkningar har rapporterats med andra läkemedel som innehåller leuprorelin
- svullna händer och fötter (ödem);
- symtom på lungemboli (en blodpropp i de kärl som försörjer lungorna), med bröstsmärta, andfåddhet, andningssvårigheter och blodiga upphostningar;
- märkbart snabba, hårda eller oregelbundna hjärtslag;
- svaghet i muskler;
- frossa;
- hudutslag;
- försämrat minne;
- försämrad syn;
- muskelförtvining/förlust av muskelvävnad efter långvarig användning;
- ett medicinskt tillstånd där skelettet blir skört och ömtåligt, så kallad osteoporos, vilket innebär ökad risk för benbrott.

Följande biverkning har rapporterats för läkemedel i samma läkemedelsklass som CAMCEVI
- krampanfall.

Rapportering av biverkningar
Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedlets säkerhet.

5. Hur CAMCEVI ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på ytterförpackningen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2 °C – 8 °C).

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.
Låt CAMCEVI uppnå rumstemperatur (15 °C till 25 °C) före användning. Detta tar cirka 15 till 20 minuter.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration
- Den aktiva substansen är leuprorelin. En förfylld spruta med injektionsvätska, depotsuspension innehåller leuprorelinmesilat motsvarande 42 mg leuprorelin.
- Övriga innehållsämnen är poly(DL-laktid) och N-metylpyrrolidon.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar
CAMCEVI är en injektionsvätska, depotsuspension. Den förfyllda sprutan innehåller en benvit till svagt gul, trögflytande och opaliserande suspension.

CAMCEVI tillhandahålles i förpackning innehållande: 1 förfylld spruta och 1 steril säkerhetskanyl.

INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING
Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center,
Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039, Barcelona,
Spanien

Tillverkare
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,
Grekland

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel: 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

Denna bipacksedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats: http://www.ema.europa.eu.

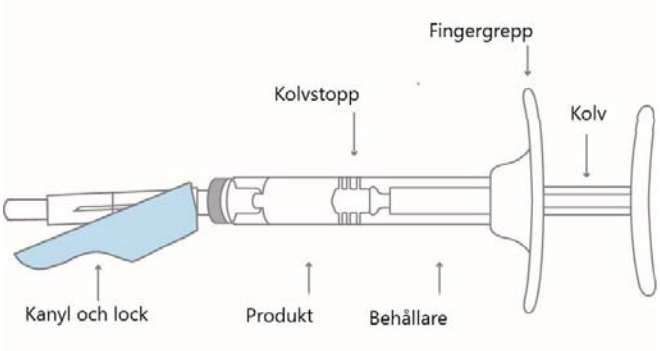
Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Följ instruktionerna noga för att säkerställa korrekt beredning av CAMCEVI före administrering.

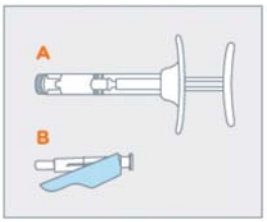
Viktigt: Låt CAMCEVI uppnå rumstemperatur (15 °C till 25 °C) före användning. Användning av handskar rekommenderas vid administrering.

CAMCEVI innehåller:
- Blisterförpackning innehållande en steril förfylld spruta;
- En steril säkerhetskanyl.

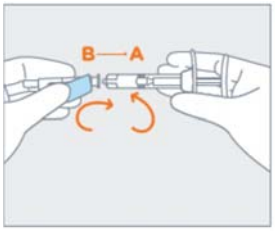
Sammansatt förfylld spruta:



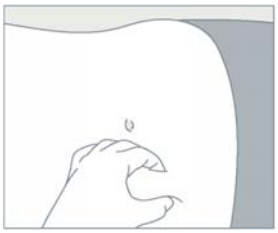
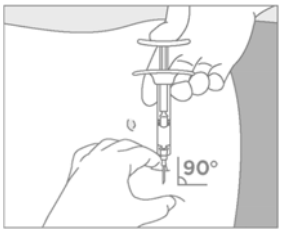
Steg 1 - Beredning av läkemedlet:

	**Låt produkten uppnå rumstemperatur och kontrollera innehållet** • Ta fram CAMCEVI ur kylen. • Låt CAMCEVI uppnå rumstemperatur (15 °C till 25 °C) före användning. Detta tar cirka 15 till 20 minuter. • Öppna kartongen; ta ut blisterförpackningen och påsen och placera dem på en ren och torr yta. Ta ut den förfyllda CAMCEVI-sprutan (A) ur blisterförpackningen. Ta ut säkerhetskanylen (B) ur påsen. Kontrollera alla delar. Om någon komponent är skadad ska produkten inte användas. • Kontrollera sprutans utgångsdatum. Om utgångsdatum har passerats ska sprutan inte användas. • Kontrollera läkemedlet visuellt före användning. Den förfyllda sprutan ska innehålla benvit till svagt gul, trögflytande och opaliserande suspension. Om främmande partiklar är synliga i sprutans behållare ska produkten inte användas.

Steg 2 - Sammansättning av sprutan:

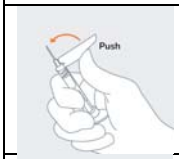
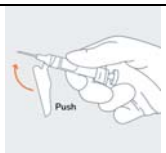
Fäst kanylen  	• Avlägsna det grå locket från sprutan (A). • Fäst kanylen (B) på änden av sprutan (A) genom att trycka och vrida medurs cirka ett trekvarts varv tills kanylen sitter fast. Dra inte åt för hårt. Om den förfyllda CAMCEVI-sprutan går sönder på grund av att kanylen skruvats åt för hårt, ska den kasseras.

Steg 3 - Administrering:

Förbered injektionsstället  **Administrera läkemedlet**  	• Välj ett injektionsställe på övre eller mellersta delen av buken, med tillräckligt mängd mjuk eller lös subkutan vävnad och som inte har använts nyligen. Injektionsstället bör varieras med jämna mellanrum. • Rengör injektionsstället med en spritkompress. Injicera **INTE** på ställen med grov eller fibrös subkutan vävnad eller som kan utsättas för friktion eller tryck (t ex av ett bälte eller linningen på klädesplagg). • Dra bort kanyllocket från kanylen (B). Greppa tag i huden runt injektionsstället med ena handen. Stick in kanylen i 90 graders vinkel, och släpp sedan greppet om huden. • Injicera hela innehållet i sprutan med ett långsamt och stadigt tryck, och dra sedan ut kanylen i samma 90-gradiga vinkel som den stacks in. Intraarteriell och intravenös injektion måste noga undvikas.

Steg 4 - Kassera kanylen och den förfyllda sprutan

Kanylskydd

Aktivering med tumme	Aktivering mot yta
	

- Omedelbart efter att kanylen tagits bort, aktiverar du säkerhetsskyddet med hjälp av ett finger/tummen eller en plan yta och trycker tills skyddet helt täcker kanylspetsen och det låses fast.

- Ett hörbart och taktilt ”klickljud” verifierar ett låst läge. Kontrollera att säkerhetsskyddet sitter fast ordentligt. Efter användning, placera den använda sprutan med skyddad kanyl i en godkänd behållare för riskavfall.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.