

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

CAMCEVI 42 mg Depot-Injektionssuspension

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Fertigspritze mit Depot-Injektionssuspension enthält Leuprorelin-Mesylat entsprechend 42 mg Leuprorelin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Depot-Injektionssuspension.

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

**4. KLINISCHE ANGABEN****4.1 Anwendungsgebiete**

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

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung****Dosierung****Erwachsene Prostatakarzinom-Patienten**

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

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

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

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

Das Ansprechen auf Leuprorelin sollte mittels klinischer Parameter und durch Bestimmung des prostataspezifischen Antigens (PSA) im Serum überwacht werden. Klinische Studien haben gezeigt, dass die Testosteronspiegel im Serum in den ersten 3 Behandlungstagen bei den meisten nicht orchiektomierten Patienten ansteigen und dann innerhalb von 3 bis 4 Wochen unter die Kastrationsschwelle absinken.

Nach Erreichen des Kastrationsbereichs bleiben die Testosteronspiegel in diesem Bereich, solange die Therapie mit Leuprorelin fortgesetzt wird (Testosteron-Durchbruchphänomen < 1 %). Bei einem scheinbar suboptimalen Ansprechen des Patienten sollte überprüft werden, ob der Testosteronspiegel im Serum den Kastrationsbereich erreicht hat oder auf diesem Niveau bleibt.

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

**Besondere Patientengruppen****Eingeschränkte Nieren-/Leberfunktion**

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

**Kinder und Jugendliche**

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

**Art der Anwendung**

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

Eine intraarterielle oder intravenöse Injektion ist unbedingt zu vermeiden.

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

**4.3 Gegenanzeigen**

CAMCEVI ist bei Frauen und Kindern kontraindiziert.

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

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

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

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung****Eine Androgenentzugstherapie kann das QT-Intervall verlängern.**

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

**Kardiovaskuläre Erkrankungen**

Ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Myokardinfarkts, plötzlichen Herztod und Schlaganfalls wurde in Zusammenhang mit dem Einsatz von GnRH-Agonisten bei Männern berichtet. Das Risiko erscheint, basierend auf den berichteten Odds Ratios, gering und sollte sorgsam zusammen mit kardiovaskulären Risikofaktoren abgewogen werden, wenn die Behandlung für einen Patienten mit Prostatakarzinom festgelegt wird. Patienten, die GnRH-Agonisten erhalten, sollten auf Anzeichen und Symptome der Entwicklung einer kardiovaskulären Erkrankung überwacht und gemäß der gültigen klinischen Praxis behandelt werden.

**Vorübergehender Testosteronerhöhung**

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

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

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

**Knochendichte**

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

Unter einer antiandrogenen Therapie besteht ein deutlich erhöhtes Risiko

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

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

#### Hypophysenapoplex

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

#### Metabolische Veränderungen

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

#### Konvulsionen

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

#### Idiopathische intrakranielle Hypertonie:

Bei Patienten, die Leuprorelin erhalten, wurde über idiopathische intrakranielle Hypertonie (Pseudotumor cerebri) berichtet. Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer idiopathischen intrakraniellen Hypertonie, einschließlich starker oder wieder-

kehrender Kopfschmerzen, Sehstörungen und Tinnitus, hingewiesen werden. Wenn eine idiopathische intrakranielle Hypertonie auftritt, sollte ein Absetzen von Leuprorelin in Betracht gezogen werden.

#### Schwerwiegende unerwünschte Reaktionen der Haut

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

#### Sonstige Ereignisse

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

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

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

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

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

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

CAMCEVI ist bei Frauen kontraindiziert.

Basierend auf den Ergebnissen von Tierstudien und dem Wirkmechanismus ist davon auszugehen, dass Leu-

prorelin die Fruchtbarkeit von fortpflanzungsfähigen Männern beeinträchtigen kann (siehe Abschnitt 5.3).

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

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

#### **4.8 Nebenwirkungen**

##### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

##### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

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

Siehe Tabelle 1 auf der folgenden Seite.

Tabelle 1: Nebenwirkungen, die bei leuprorelinhaltigen Injektionsarzneimitteln berichtet wurden

<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	
Häufig	Nasopharyngitis
Gelegentlich	Harnwegsinfektion, lokale Infektion der Haut
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	
Häufig	Hämatologische Veränderungen, Anämie
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	
Gelegentlich	Verschlechterung eines Diabetes mellitus
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	
Gelegentlich	abnorme Träume, Depression, verminderte Libido
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	
Gelegentlich	Schwindel, Kopfschmerzen, Hypoästhesie, Schlaflosigkeit, Geschmacksveränderungen, Geruchsveränderungen, Vertigo
Selten	Anorme unwillkürliche Bewegungen
Nicht bekannt	Idiopathische intrakranielle Hypertonie (Pseudotumor cerebri) (siehe Abschnitt 4.4)
<b>Herzerkrankungen</b>	
Gelegentlich	QT- Verlängerung (siehe Abschnitt 4.4 und 4.5), Myokardinfarkt (siehe Abschnitt 4.4)
<b>Gefäßerkrankungen</b>	
Sehr häufig	Hitzewallungen
Gelegentlich	Hypertonie, Hypotonie
Selten	Synkope, Kollaps
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	
Gelegentlich	Rhinorrhoe, Dyspnoe
Nicht bekannt	Interstitielle Lungenerkrankung
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	
Häufig	Übelkeit, Diarrhö, Gastroenteritis/Kolitis
Gelegentlich	Obstipation, Mundtrockenheit, Dyspepsie, Erbrechen
Selten	Flatulenz, Aufstoßen
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>	
Sehr häufig	Ekchymosen, Erythem
Häufig	Juckreiz, Nachtschweiß
Gelegentlich	Feuchtkalte Haut, vermehrtes Schwitzen
Selten	Alopezie, Hautausschlag
Nicht bekannt	Stevens-Johnson-Syndrom/Toxische epidermale Nekrolyse (SJS/TEN) (siehe Abschnitt 4.4), Toxischer Hautausschlag, Erythema multiforme
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	
Häufig	Arthralgie, Schmerzen in den Extremitäten, Myalgie, Rigor, Schwäche
Gelegentlich	Rückenschmerzen, Muskelkrämpfe
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	
Häufig	Seltenes Wasserlassen, Miktionschwierigkeiten, Dysurie, Nykturie, Oligurie
Gelegentlich	Blasenspasmus, Hämaturie, erhöhte Harnfrequenz, Harnretention
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>	
Häufig	Schmerzempfindlichkeit der Brust, Hodenatrophie, Hodenschmerzen, Unfruchtbarkeit, Brusthypertrophie, erektile Dysfunktion, verringerte Penisgröße
Gelegentlich	Gynäkomastie, Impotenz, Hodenerkrankung
Selten	Brustschmerz
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	
Sehr häufig	Müdigkeit, Brennen an der Injektionsstelle, Parästhesie an der Injektionsstelle
Häufig	Unwohlsein, Schmerzen an der Injektionsstelle, Bluterguss an der Injektionsstelle, Brennen an der Injektionsstelle
Gelegentlich	Juckreiz an der Injektionsstelle, Verhärtung an der Injektionsstelle, Lethargie, Schmerzen, Fieber
Selten	Ulzeration an der Injektionsstelle
Sehr selten	Nekrose an der Injektionsstelle
<b>Untersuchungen</b>	
Häufig	Erhöhung der Kreatininphosphokinase im Blut, Verlängerung der Gerinnungszeit
Gelegentlich	Erhöhung der Alaninaminotransferase, Erhöhung der Bluttriglyceride, Verlängerung der Prothrombinzeit, Gewichtszunahme

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

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

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

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

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

Veränderungen der Knochendichte

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

Verschlechterung der Zeichen und Symptome der Erkrankung

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

Klinische Erfahrung zur lokalen Hautverträglichkeit von CAMCEVI

Die lokale Hautverträglichkeit von CAMCEVI wurde in der Hauptstudie FP01C-13-001 anhand von vier Aspekten bewertet: Juckreiz, Erythem,

Brennen und Stechen. Von den 137 Patienten, die CAMCEVI als subkutane Injektion erhielten, wiesen die meisten nach der Injektion keine bis leichte Hautreizungen auf. Die berichteten lokalen Ereignisse waren allgemein leicht bis mittelgradig und klangen ab.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

**4.9 Überdosierung**

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

**5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN****5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

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

Wirkmechanismus

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

Pharmakodynamische Wirkungen

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

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

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

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

In einer randomisierten klinischen Phase-III-Studie mit 970 Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom (hauptsächlich T2c- bis T4-Patienten, einige T1c- bis T2b-Patienten mit regionären Lymphknotenmetastasen) erhielten 483 Patienten eine Kurzzeit-Androgenentzugstherapie (6 Monate) in Kombination mit Strahlentherapie und 487 Patienten eine Langzeittherapie (3 Jahre). In einer Analyse auf Nichtunterlegenheit wurde die begleitende und adjuvante Kurzzeithormontherapie mit GnRH-Agonisten (Triptorelin und Goserelin) mit der Langzeithormontherapie verglichen. Die Gesamtsterblichkeit nach 5 Jahren betrug 19,0 % in der Gruppe, die Kurzzeittherapie erhielt, bzw. 15,2 % in der Gruppe, die Langzeittherapie erhielt. Die beobachtete Hazard-Ratio (HR) von 1,42 mit einem oberen einseitigen 95,71%-KI von 1,79 oder einem zweiseitigen 95,71%-KI von 1,09; 1,85 ( $p = 0,65$  für Nichtunterlegenheit) zeigt, dass die Kombination von Strahlentherapie mit Androgenentzugstherapie über 6 Monate bezüglich des Überlebens gegenüber der Strahlentherapie in Kombination mit Androgenentzugstherapie über 3 Jahre unterlegen ist. Die Gesamtüberlebensrate nach 5 Jahren bei Langzeitbehandlung betrug 84,8 % bzw. bei Kurzzeitbehandlung 81,0 %. Die Lebensqualität, erfasst nach QLQ-C30, zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen ( $p = 0,37$ ). Die Ergebnisse gehen überwiegend auf die Patientengruppe mit lokal fortgeschrittenen Tumoren zurück.

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

und des lokalen Hochrisiko-Prostatakarzinom war in den veröffentlichten Studien nicht möglich.

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

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

#### Klinische Erfahrung mit der Wirksamkeit von CAMCEVI

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

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

Siehe Abbildung 1.

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

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

#### Kinder und Jugendliche

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

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption

Nach der ersten und zweiten Dosis Leuprorelin war ein initialer schneller Anstieg der Serum-Leuprorelinkonzentrationen zu beobachten, auf den ein rasches Absinken in den ersten drei Tagen nach der Verabreichung folgte: Nach einer initialen „Burst“-Phase mit mittleren Serum-Leuprorelinkonzentrationen von 99,7 und 93,7 ng/ml etwa 3,7 bzw. 3,8 Stunden nach der Verabreichung blieben die mittleren Serum-Leuprorelinkonzentrationen während jedes 24-wöchigen Dosierungsintervalls relativ konstant, während Leuprorelin ab dem dritten Tag nach der Gabe während des 24-wöchigen (ca. 6 Monate) Dosierungsintervalls kontinuierlich mit gleichbleibenden Serumkonzentrationen („Plateauphase“) freigesetzt wurde (mittlere Konzentration: 0,37 bis 2,97 ng/ml). Anzeichen für eine signifikante Akkumulation nach wiederholter Gabe von Leuprorelin in Dosierungsintervallen von 24 Wochen sind nicht zu erkennen.

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

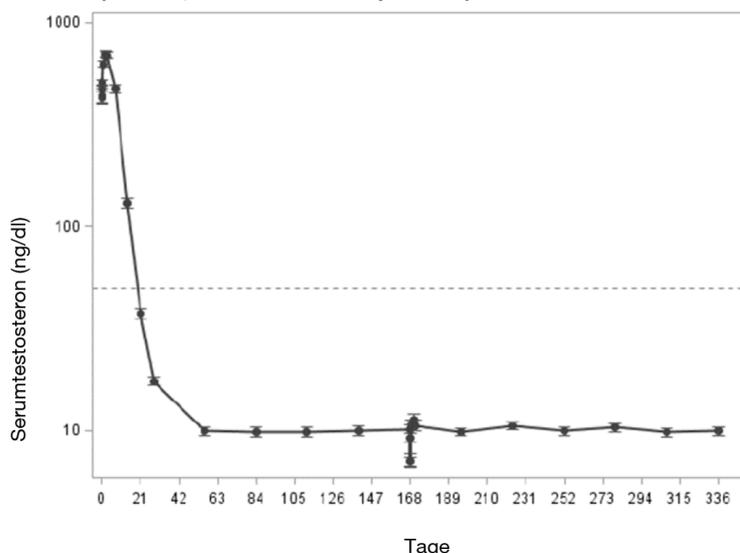
Das pharmakokinetische/pharmakodynamische Profil (gemäß Serum-Testosteronspiegel) von Leuprorelin im Vergleich zu den nach der initialen Injektion von CAMCEVI (erste Dosis) und nach 24 Wochen (zweite Dosis) beobachteten Serum-Testosteronspiegeln ist in Abbildung 2 (Studie FP01C-13-001; Teil II) dargestellt.

Siehe Abbildung 2.

### Verteilung

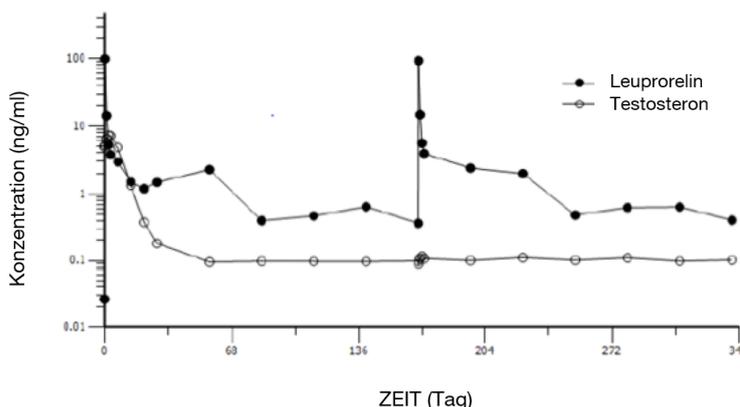
Bei gesunden männlichen Probanden betrug das mittlere Steady-State-Verteilungsvolumen von Leuprorelin nach einem intravenösen Bolus 27 Liter. *In-vitro* lag die Bindung an humane Plasmaproteine zwischen 43 % und 49 %.

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



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

Abbildung 2: Pharmakokinetisches/pharmakodynamisches Ansprechen auf CAMCEVI



**Biotransformation**

Es wurden keine Studien zur Biotransformation von Leuprorelin durchgeführt.

**Elimination**

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

Es wurden keine Studien zur Ausscheidung von Leuprorelin durchgeführt.

**5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

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

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

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

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

**6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN****6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Polymilchsäure  
N-Methylpyrrolidon

**6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre.

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).  
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

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

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

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

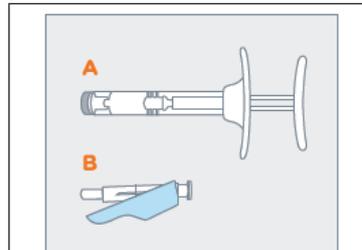
**Wichtig:** CAMCEVI vor der Anwendung auf Raumtemperatur (15 °C bis 25 °C) anwärmen lassen. Während der Verabreichung wird das Tragen von Handschuhen empfohlen.

CAMCEVI enthält:

- Eine Blisterpackung enthält eine sterile Fertigspritze
- Eine sterile Sicherheitskanüle

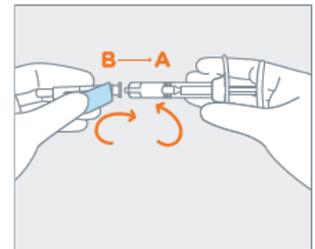
Zusammengesetzte Fertigspritze:

Siehe Abbildung 3.

**Schritt 1 - Vorbereitung des Arzneimittels:****Auf Raumtemperatur erwärmen lassen und Inhalt prüfen**

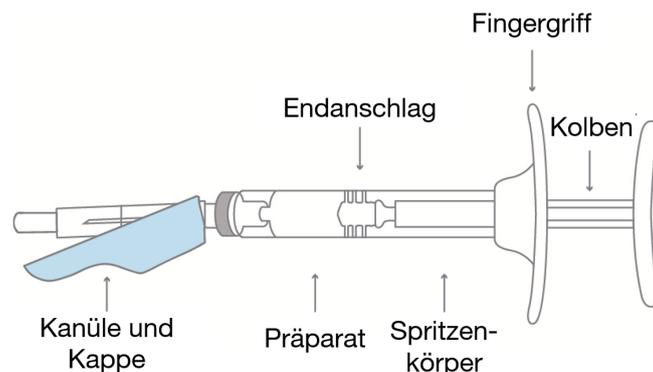
- CAMCEVI aus dem Kühlschrank nehmen.
- CAMCEVI vor der Anwendung auf Raumtemperatur (15 °C bis 25 °C) anwärmen lassen. Dies dauert etwa 15 bis 20 Minuten.

- Den Umkarton auf einer flachen, sauberen, trockenen Oberfläche öffnen und die Blisterpackung und den Beutel entnehmen. Die CAMCEVI Fertigspritze (A) aus der Blisterpackung entnehmen. Die Sicherheitskanüle (B) aus dem Beutel entnehmen. Inhalt der Packung prüfen. Nicht verwenden, wenn eine der Komponenten beschädigt ist.
- Verfalldatum der Spritze prüfen. Nicht verwenden, wenn das Verfalldatum überschritten ist.
- Das Arzneimittel vor der Anwendung visuell prüfen. Die Fertigspritze sollte eine gebrochene weiße bis blassgelbe, viskose, opalisierende Suspension enthalten. Nicht verwenden, wenn im Spritzenkörper Fremdpartikel erkennbar sind.

**Schritt 2 - Zusammensetzen der Spritze:****Kanüle anbringen**

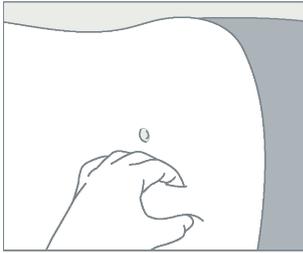
- Die graue Schutzkappe von der Spritze (A) entfernen.
- Die Kanüle (B) am Ende der Spritze (A) anbringen, indem man sie aufdrückt und etwa eine Dreiviertel-drehung im Uhrzeigersinn dreht, bis die Nadel fest sitzt. Nicht überdrehen. Falls die CAMCEVI-Fertigspritze durch Überdrehen der Kanüle zerbricht,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

Abbildung 3: Zusammengesetzte Fertigspritze

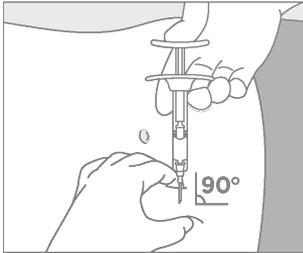


## Schritt 3 - Verabreichung:

## Injektionsstelle vorbereiten



## Injektion verabreichen

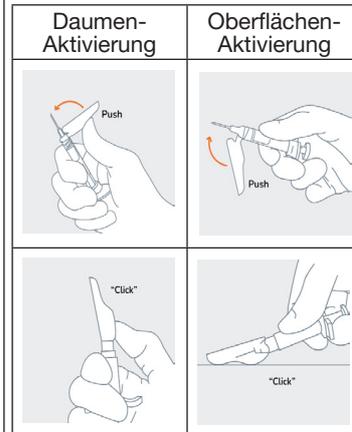


- Eine Injektionsstelle im oberen oder mittleren Bauchbereich wählen, an der ausreichend weiches oder loses Unterhautgewebe vorhanden ist. Die Injektionsstelle sollte regelmäßig gewechselt werden.
- Injektionsstelle mit einem Alkoholtupfer abwischen. **NICHT** in Bereiche mit grobem oder fibrösem Unterhautgewebe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

Eine intraarterielle oder intravenöse Injektion ist unbedingt zu vermeiden.

## Schritt 4 - Kanüle und Fertigspritze entsorgen

## Nadelschutz



- Sofort nach dem Zurückziehen der Kanüle, den Sicherheitsschutz mit einem Finger/Daumen oder einer flachen Oberfläche aktivieren und drücken, bis dieser die Nadelspitze vollständig bedeckt und einrastet.
- Ein hörbares und fühlbares „Klicken“ bestätigt die gesicherte Position. Prüfen Sie, ob die Sicherheitsabdeckung vollständig eingerastet ist. Die benutzte Spritze mit aufgesetztem Kanülenschutz in einem geeigneten stichfesten Abfallbehälter entsorgen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

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

## 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/22/1647/001

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:  
24. Mai 2022

## 10. STAND DER INFORMATION

05/07/2024

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

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig