

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

CAMCEVI 21 mg Depot-Injektionssuspension

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Depot-Injektionssuspension.

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

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

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

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierungErwachsene Prostatakarzinom-Patienten

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

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

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

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

Das Ansprechen auf Leuporelin sollte mittels klinischer Parameter und durch Bestimmung des prostataspezifischen Antigens (PSA) im Serum überwacht werden. Klinische Studien haben gezeigt, dass die Testosteronspiegel im Serum in den ersten 3 Behandlungstagen bei den meisten nicht orchiectomierten Patienten ansteigen und dann innerhalb von 3 bis 4 Wochen unter die Kastrationsschwelle absinken. Nach Erreichen des Kastrationsbereichs bleiben die Testosteronspiegel in diesem Bereich, solange die Therapie mit Leuporelin fortgesetzt wird (Testosteron-Durchbruchphänomen < 1%). Bei einem scheinbar suboptimalen Ansprechen des Patienten sollte überprüft werden, ob der Testosteronspiegel im Serum den Kastrati-

onsbereich erreicht hat oder auf diesem Niveau bleibt.

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

Besondere PatientengruppenEingeschränkte 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.

Orchiectomierte Patienten (wie andere GnRH-Agonisten führt Leuporelin 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 AnwendungEine 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 Leuporelin begonnen wird. Eine regelmäßige Überwachung von EKG und Elektrolyten ist in Betracht zu ziehen.

Kardiovaskuläre Erkrankungen

Ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Myokardinfarkts, plötzlichen Herztod und Schlaganfalls wurde in Zusammenhang mit

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

Vorübergehender Testosteronerhöhung

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

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

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

Knochendichte

In der Fachliteratur wird über eine Verminderung der Knochendichte bei Männern nach Orchiectomie 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 Kreislaufzusam-

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

Schwerwiegende unerwünschte Reaktionen der Haut

Im Zusammenhang mit der Behandlung mit Leuporelin 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 Leuporelin 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 Leuporelin mit anderen Arzneimitteln liegen keine Berichte vor.

Da eine Androgenentzugstherapie das QT-Intervall verlängern kann, ist die gleichzeitige Anwendung von Leuporelin 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 Leuporelin die Fruchtbarkeit von fortpflanzungsfähigen Männern beeinträchtigen kann (siehe Abschnitt 5.3).

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

Leuporelin-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 leuporelinhaltigen Arzneimitteln sind hauptsächlich auf die spezifischen pharmakologischen Wirkungen von Leuporelin 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 leuporelinhaltigen 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

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Zu anderen unerwünschten Ereignissen, über die im Zusammenhang mit einer Behandlung mit Leuporelin gewöhnlich berichtet wird, gehören periphere Ödeme, Lungenembolie,

Tabelle 1: Nebenwirkungen, die bei leuporelinhaltigen Injektionsarzneimitteln berichtet wurden

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

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 3

Fortsetzung der Tabelle

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

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 Glucosetoleranz wurde berichtet.

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

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

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

Veränderungen der Knochendichte

In der Fachliteratur wird über eine Verminderung der Knochendichte bei Männern infolge einer Orchiektomie oder einer Behandlung mit einem GnRH-Analogen berichtet. Daher ist unter einer Langzeittherapie mit Leuporelin 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 Leuporelin kann es zu einer Verschlechterung der Zeichen und Symptome der Erkrankung kommen. Wenn sich Erkrankungen wie Wirbelsäulenmetastasen und/oder Harnwegsobstruktion oder Hämaturie verschlechtern, können neurologische Probleme wie Schwäche und/oder Parästhesie der unteren Extremitäten oder Verschlechterung der Harnwegs Symptome auftreten.

Klinische Erfahrung zur lokalen Hautverträglichkeit von CAMCEVI

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinpro-

dukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

Leuporelin-Mesylat ist ein synthetischer Nonapeptidagonist des natürlich vorkommenden GnRH, das bei kontinuierlicher Gabe die Gonadotropin-Sekretion der Hypophyse hemmt und beim Mann die testikuläre Steroidbildung supprimiert. Diese Wirkung ist nach Beendigung der 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 Leuporelin bewirkt zunächst einen Anstieg der Konzentration des luteinisierenden Hormons (LH) und des follikelstimulierenden Hormons (FSH) im Blutkreislauf, was beim Mann zu einer vorübergehenden Erhöhung der Blutspiegel der in den Gonaden produzierten Steroide Testosteron und Dihydrotestosteron führt. Bei kontinuierlicher Gabe von Leuporelin kommt es zu einem Absinken der LH- und FSH-Konzentrationen. Beim Mann sinkt der Testosteronspiegel unter die Kastrationsschwelle (≤ 50 ng/dl) ab.

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

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

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

In einer randomisierten klinischen Phase-III-Studie mit 970 Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom (hauptsächlich T2c- bis T4-Patienten, einige T1c- bis T2b-Patienten mit regionären Lymphknotenmeta-

stasen) 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 1,09; 1,85 ($p = 0,65$ für Nichtunterlegenheit) zeigt, dass die Kombination von Strahlentherapie mit Androgenentzugstherapie über 6 Monate bezüglich des Überlebens gegenüber der Strahlentherapie in Kombination mit Androgenentzugstherapie über 3 Jahre unterlegen ist. Die Gesamtüberlebensrate nach 5 Jahren bei Langzeitbehandlung betrug 84,8 % bzw. bei Kurzzeitbehandlung 81,0 %. Die Lebensqualität, erfasst nach QLQ-C30, zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen ($p = 0,37$). Die Ergebnisse gehen überwiegend auf die Patientenpopulation mit lokal fortgeschrittenen Tumoren zurück.

Der Nachweis für den Einsatz bei lokalisiertem Hochrisiko-Prostatakarzinom beruht auf veröffentlichten Studien zur Strahlentherapie in Kombination mit GnRH-Analoga einschließlich Leuporelin. 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-Prostatakarzinoms war in den veröffentlichten Studien nicht möglich.

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

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

Klinische Erfahrung mit der Wirksamkeit von CAMCEVI 21 mg

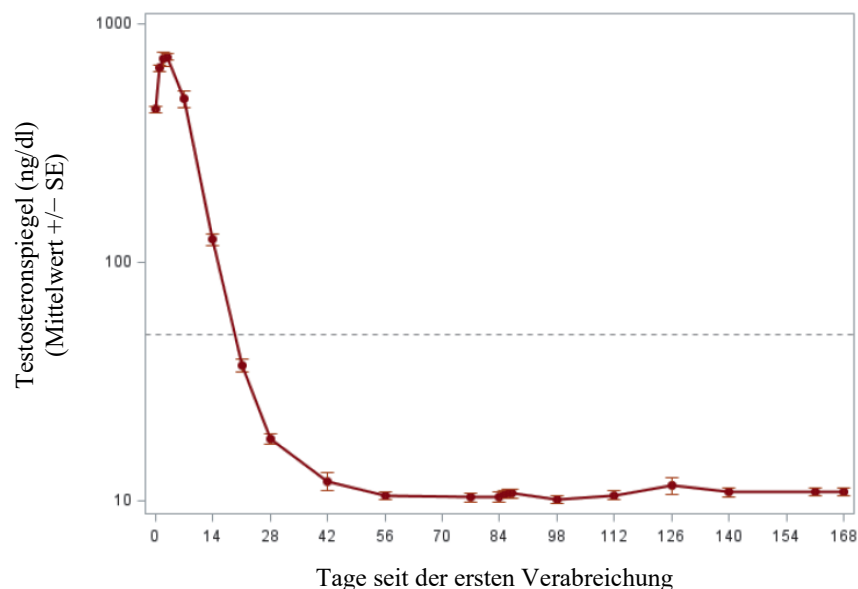
An der 24-wöchigen multizentrischen, einarmigen, offenen Phase-III-Studie mit Leuporelin nahmen 144 männliche Patienten mit lokalisiertem Hochrisiko-Prostatakarzinom oder lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom teil, bei denen eine Androgenentzugstherapie erforderlich war. Die Wirksamkeit des Arzneimittels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

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

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 97 % gegenüber dem Ausgangswert [Tag 168]). Die Tumorgroße wurde während dieser Studie nicht direkt gemessen. Es kann jedoch von einer indirekten positiven Wirkung von Leuporelin auf den Tumor ausgegangen werden,

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



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

da nach Injektion des Arzneimittels ein signifikantes Absinken der mittleren PSA-Werte zu beobachten war (der mittlere Ausgangswert von 35,9 ng/ml sank auf einen mittleren Wert von 1,2 ng/ml [Per-Protokoll-Population] an Tag 168).

Kinder und Jugendliche

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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

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

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

Siehe Abbildung 2

Verteilung

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

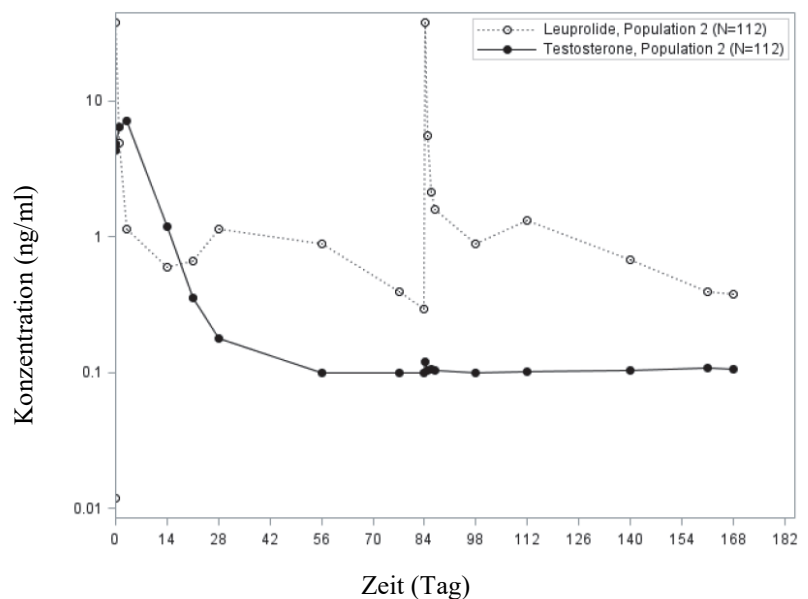
Biotransformation

Es wurden keine Studien zur Biotransformation von Leuporelin durchgeführt.

Elimination

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

Abbildung 2: Pharmakokinetisches/pharmakodynamisches Ansprechen auf CAMCEVI 21 mg



Es wurden keine Studien zur Ausscheidung von Leuporelin durchgeführt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Poly(lactid-co-glycolid)
N-Methylpyrrolidon

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

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

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

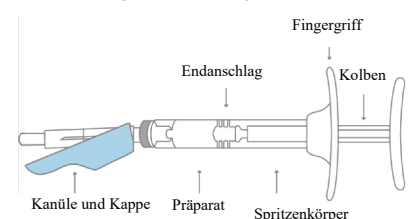
Befolgen Sie die Anweisungen, um CAMCEVI vor der Verabreichung richtig vorzubereiten.

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

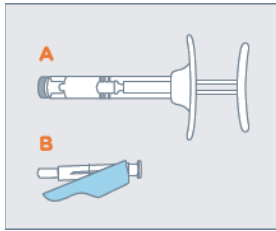
CAMCEVI enthält:

- Eine Blisterpackung enthält eine sterile Fertigspritze
- Eine sterile Sicherheitskanüle

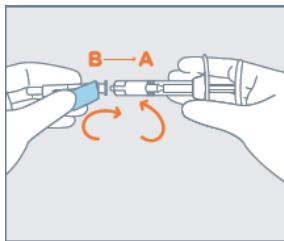
Zusammengesetzte Fertigspritze:



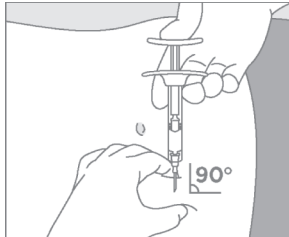
Siehe Anweisungen auf Seite 6

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

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

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

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

Schritt 3 – Verabreichung:**Injektionsstelle vorbereiten****Injektion verabreichen**

- Eine Injektionsstelle im oberen oder mittleren Bauchbereich wählen, an der ausreichend weiches oder loses Unterhautgewebe vorhanden ist. Die Injektionsstelle sollte regelmäßig gewechselt werden.
- Injektionsstelle mit einem Alkoholtupfer abwischen. **NICHT** in Bereiche mit grobem oder fibrösem Unterhautgewebe oder an Stellen injizieren, die Reibung oder Druck ausgesetzt sind (z. B. durch einen Gürtel oder einen Kleidungsbund).

- Die Schutzkappe von der Kanüle (B) abziehen. Die Haut um die Injektionsstelle mit einer Hand zu einer Falte zusammendrücken. Kanüle im Winkel von 90° einstechen und dann die Hautfalte loslassen.
- Den gesamten Inhalt der Spritze in einer langsamen, gleichmäßigen Bewegung injizieren, dann die Kanüle im gleichen 90°-Winkel wie beim Einstechen herausziehen.

Eine intraarterielle oder intravenöse Injektion ist unbedingt zu vermeiden.

Schritt 4 – Kanüle und Fertigspritze entsorgen**Nadelschutz**

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

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/22/1647/002

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

Datum der Erteilung der Zulassung:
24. Mai 2022

10. STAND DER INFORMATION

09/2026

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

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

Rote Liste Service GmbH

www.fachinfo.de

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt

