

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

CAMCEVI 42 mg suspensie voor injectie met verlengde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke voorgevulde spuit met suspensie voor injectie met verlengde afgifte bevat leuprorelinemesilaat overeenkomend met 42 mg leuproreline.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Suspensie voor injectie met verlengde afgifte.

Voorgevulde spuit met een vaalwitte tot bleekgele stroperige en melkachtige suspensie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

CAMCEVI is geïndiceerd voor de behandeling van hormoonafhankelijke gevorderde prostaatkanker en voor de behandeling van hoog-risico gelokaliseerde en lokaal gevorderde hormoonafhankelijke prostaatkanker in combinatie met radiotherapie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassen prostaatkankerpatiënten

CAMCEVI dient te worden toegediend onder begeleiding van een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg die deskundigheid heeft in de controle van de respons op de behandeling.

CAMCEVI 42 mg wordt iedere zes maanden als een enkele subcutane injectie toegediend. De geïnjecteerde oplossing vormt een vast afgiftedepot van het geneesmiddel en zorgt voor een continue afgifte van leuproreline gedurende een periode van 6 maanden.

Als algemene regel geldt dat de therapie van gevorderde prostaatkanker met leuproreline een langdurige behandeling inhoudt en de therapie dient niet te worden afgebroken wanneer remissie of verbetering optreedt.

Leuproreline kan worden gebruikt als neo-adjuvante of adjuvante therapie in combinatie met radiotherapie in hoog-risico gelokaliseerde en lokaal gevorderde prostaatkanker.

De respons op leuproreline dient te worden gecontroleerd middels klinische parameters en meting van spiegels van prostaatspecifiek antigeen (PSA) in serum. Klinische studies hebben aangetoond dat testosteronspiegels gedurende de eerste 3 dagen van de behandeling toenamen bij de meerderheid van patiënten die geen orchidectomie hadden ondergaan. Hierna daalden de spiegels binnen 3 - 4 weken tot beneden het medische castratieniveau. Eenmaal bereikt, werd het castratieniveau gehandhaafd zo lang als de therapie voortduurde (<1% testosterondoorbraken). Indien een patiëntenrespons suboptimaal lijkt te zijn, dient bevestigd te worden of de testosteronspiegels in serum het castratieniveau hebben bereikt of op dit niveau blijven.

Bij patiënten met gemetastaseerde castratieresistente prostaatkanker die niet chirurgisch gecastreerd zijn, die een gonadotropine-releasing hormoon (LHRH-)agonist zoals leuproreline ontvangen en die geschikt zijn voor behandeling met androgeenbiosynthese-remmers of androgeenreceptor-remmers, kan de behandeling met een LHRH-agonist worden voortgezet.

Speciale patiëntengroepen

Verminderde nier-/leverwerking

Er zijn geen klinische studies uitgevoerd bij patiënten met een gestoorde lever- of nierfunctie.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van leuproreline bij kinderen in de leeftijd van 0 tot 18 jaar zijn niet vastgesteld (zie ook rubriek 4.3). Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

CAMCEVI dient alleen subcutaan toegediend te worden door beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die bekend zijn met deze procedures. De instructies voor toediening van dit geneesmiddel dienen nauwgezet te worden opgevolgd (zie rubriek 6.6).

Intra-arteriële of intraveneuze injectie moet absoluut worden vermeden.

Net zoals bij andere geneesmiddelen die via subcutane injectie worden toegediend, dient de injectieplaats regelmatig te worden gewisseld.

4.3 Contra-indicaties

CAMCEVI is gecontra-indiceerd bij vrouwen en bij kinderen.

Overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor andere LHRH-agonisten of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Bij patiënten die reeds een orchidectomie hebben ondergaan (net zoals met andere LHRH-agonisten, resulteert de behandeling met leuproreline in geval van chirurgische castratie niet in een verdere afname van de testosteronspiegels in serum).

Als monotherapie bij prostaatcarcinoompatiënten met compressie van de wervelkolom of bewijs van metastasen in de wervelkolom (zie ook rubriek 4.4).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Androgeendeprivatietherapie kan het QT-interval verlengen

Bij patiënten met een voorgeschiedenis van of met risicofactoren voor QT-verlenging en bij patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen gebruiken die het QT-interval zouden kunnen verlengen (zie rubriek 4.5) dient de arts voorafgaand aan de start met leuproreline de risicobatenanalyse te evalueren, waaronder de kans op torsade de pointes. Periodieke monitoring van electrocardiogrammen en elektrolyten moet worden overwogen.

Cardiovasculaire aandoeningen

Er is een verhoogd risico gemeld op het ontwikkelen van een myocardinfarct, plotselinge hartdood en beroerte in combinatie met het gebruik van LHRH-agonisten bij mannen. Het risico lijkt gering, gebaseerd op de gerapporteerde odds ratio's, en dient zorgvuldig te worden geëvalueerd samen met cardiovasculaire risicofactoren bij het bepalen van een behandeling voor

patiënten met prostaatkanker. Patiënten die behandeld worden met LHRH-agonisten dienen gemonitord te worden op symptomen en tekenen van ontwikkeling van cardiovasculaire aandoeningen en behandeld te worden volgens de huidige klinische praktijk.

Voorbijgaande testosteron 'flare'

Leuproreline veroorzaakt, net zoals andere LHRH-agonisten, een voorbijgaande toename van serumconcentraties van testosteron, dihydrotestosteron en zure fosfatase gedurende de eerste week van de behandeling. Patiënten kunnen verslechtering van symptomen of het optreden van nieuwe symptomen ervaren, waaronder botpijn, neuropathie, hematurie, of obstructie van de ureter of blaasuitgang (zie rubriek 4.8). Doorgaans nemen deze symptomen af bij voortzetting van de behandeling.

Aanvullende toediening van een geschikt antiandrogeen dient te worden overwogen vanaf 3 dagen voor de behandeling met leuproreline en gedurende de eerste 2 tot 3 weken van de behandeling. Het is beschreven dat deze behandeling de restklachten van een initiële testosterontoename voorkomt.

Na chirurgische castratie zal behandeling met leuproreline niet leiden tot een verdere afname van testosteronspiegels in serum bij mannelijke patiënten.

Botdichtheid

In de medische literatuur is afname van de botdichtheid gemeld bij mannen die een orchidectomie hebben ondergaan of zijn behandeld met LHRH-agonisten (zie rubriek 4.8).

Antiandrogeentherapie verhoogt het risico op botbreuken ten gevolge van osteoporose significant. Er zijn slechts weinig gegevens hierover beschikbaar. Breuken ten gevolge van osteoporose werden waargenomen bij 5% van de patiënten na een 22 maanden durende farmacologische androgeendeprivatietherapie en bij 4% van de patiënten na 5 tot 10 jaar behandeling. Het risico op breuken ten gevolge van osteoporose is over het algemeen hoger dan het risico op pathologische breuken.

Afgezien van langdurige testosterondeficiëntie, kunnen toenemende leeftijd, roken, consumptie van alcohol, obesitas en onvoldoende lichaamsbeweging een invloed hebben op de ontwikkeling van osteoporose.

Hypofyse-apoplexie

Tijdens postmarketing onderzoek werden zeldzame gevallen van hypofyseapoplexie (een klinisch syndroom voortkomend uit een infarct van de hypofyse) gemeld na de toediening van LHRH-agonisten. Het merendeel van de gevallen trad op binnen 2 weken na de eerste dosis en enkele gevallen deden zich binnen het eerste uur voor. In deze gevallen kwam hypofyse-apoplexie tot uiting door plotselinge hoofdpijn, braken, visuele veranderingen, oftalmoplegie, verandering in mentale toestand en soms cardiovasculaire shock. Directe medische hulp is vereist.

Metabole veranderingen

Hyperglykemie en een verhoogd risico op het ontwikkelen van diabetes zijn gemeld bij mannen die behandeld zijn met LHRH-agonisten. Hyperglykemie kan wijzen op een ontwikkeling van diabetes mellitus of een verslechtering van de glykemische controle bij patiënten met diabetes. De bloedglucosespiegel en/of het gehalte van geglycosyleerd hemoglobine (HbA1c) moet periodiek worden gecontroleerd bij patiënten die behandeld worden met een LHRH-agonist, en indien nodig moeten patiënten volgens de huidige klinische praktijk voor hyperglykemie of

diabetes worden behandeld. Metabole veranderingen in verband met GnRH-analogen kunnen ook leververvetting omvatten.

Convulsies

Post-marketing zijn gevallen van convulsies waargenomen bij patiënten met of zonder een voorgeschiedenis van predisponerende factoren, die behandeld werden met leuproreline (zie rubriek 4.8). Convulsies dienen behandeld te worden volgens de huidige klinische praktijk.

Idiopathische intracraniele hypertensie

Idiopathische intracraniele hypertensie (pseudotumor cerebri) is gemeld bij patiënten die leuproreline ontvingen. Patiënten moeten worden gewaarschuwd voor tekenen en symptomen van idiopathische intracraniele hypertensie, waaronder ernstige of terugkerende hoofdpijn, zichtstoornissen en tinnitus. Indien idiopathische intracraniele hypertensie optreedt, moet worden overwogen het gebruik van leuproreline te staken.

Ernstige bijwerkingen van de huid

In verband met behandeling met leuproreline zijn ernstige bijwerkingen van de huid (*severe cutaneous adverse reactions*, SCAR's) gemeld, waaronder Stevens-Johnson-syndroom (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN), die levensbedreigend of fataal kunnen zijn. Wanneer dit geneesmiddel wordt voorgeschreven, dienen patiënten te worden ingelicht over de tekenen en symptomen. Zij moeten nauwlettend worden gecontroleerd op huidreacties. Als er tekenen en symptomen optreden die op deze reacties wijzen, dan moet leuproreline onmiddellijk worden stopgezet en een alternatieve behandeling worden overwogen (indien nodig).

Andere voorvallen

Gevalen van ureterobstructie en compressie van de wervelkolom, die kan bijdragen aan verlamming met of zonder fatale complicaties, zijn gemeld na gebruik van LHRH-agonisten. Indien compressie van de wervelkolom of een gestoorde nierfunctie zich ontwikkelen, dient standaardtherapie voor deze complicaties te worden ingesteld.

Patiënten met vertebrale- en/of hersenmetastasen alsook patiënten met een urinewegobstructie dienen nauwkeurig te worden gemonitord gedurende de eerste paar weken van behandeling.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen farmacokinetisch onderzoek naar geneesmiddeleninteracties uitgevoerd. Er zijn geen meldingen van interacties van leuproreline met andere geneesmiddelen.

Aangezien androgeendeprivatietherapie het QT-interval kan verlengen, moet het gelijktijdig gebruik van leuproreline met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen en met geneesmiddelen die torsade de pointes kunnen induceren, zoals klasse IA (bijvoorbeeld kinidine, disopyramide) of klasse III (bijvoorbeeld amiodaron, sotalol, dofetilide, ibutilide) antiaritmica, methadon, moxifloxacin, antipsychotica, enz. zorgvuldig worden geëvalueerd (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

CAMCEVI is gecontra-indiceerd bij vrouwen.

Gebaseerd op bevindingen bij dieren en de werkingsmechanismen kan leuproreline de vruchtbaarheid bij mannen met reproductief potentieel aantasten (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Leuprorelinebevattende geneesmiddelen hebben een geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Toediening van dit geneesmiddel kan vermoeidheid, duizeligheid en gezichtsstoornissen veroorzaken (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten worden geadviseerd om niet te rijden of machines te bedienen als deze bijwerkingen optreden.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Bijwerkingen die bij leuprorelinebevattende geneesmiddelen zijn waargenomen, zijn overwegend het gevolg van de specifieke farmacologische werking van leuproreline, te weten de toename en afname van bepaalde hormoonspiegels. De meest beschreven bijwerkingen zijn opvliegers, nausea, malaise, vermoeidheid en voorbijgaande lokale irritatie op de injectieplaats. Milde of matige opvliegers komen bij circa 58% van de patiënten voor.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De volgende bijwerkingen werden gerapporteerd gedurende klinische studies met leuprorelinebevattende geneesmiddelen voor injectie bij patiënten met gevorderd prostaatscarcinoom. De bijwerkingen zijn geclassificeerd, naar frequentie, als zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1: Bijwerkingen gemeld voor leuprorelinebevattende geneesmiddelen voor injectie

Infecties en parasitaire aandoeningen	
vaak	nasofaryngitis
soms	urinewegsinfectie, lokale infectie van de huid
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
vaak	hematologische veranderingen, anemie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
soms	verergering van diabetes mellitus
Psychische stoornissen	
soms	abnormale dromen, depressie, verminderd libido
Zenuwstelselaandoeningen	
soms	duizeligheid, hoofdpijn, hypo-esthesie, slapeloosheid, smaakstoornis, reukstoornis, vertigo
zelden	abnormale onwillekeurige beweging
niet bekend	idiopathische intracraniale hypertensie (pseudotumor cerebri) (zie rubriek 4.4)
Hartaandoeningen	
soms	QT-verlenging (zie rubriek 4.4 en 4.5), myocardinfarct (zie rubriek 4.4)
Bloedvataandoeningen	
zeer vaak	opvliegers
soms	hypertensie, hypotensie
zelden	syncope, collaps
Adeemhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen	
soms	rhinorroe, dyspneu
niet bekend	interstitiële longziekte
Maagdarmsstelselaandoeningen	
vaak	nausea, diarree, gastro-enteritis/colitis
soms	constipatie, droge mond, dyspepsie, braken

zelden	flatulentie, oprisping
Huid- en onderhuidaandoeningen	
zeer vaak	ecchymosen, erytheem
vaak	pruritus, nachtzweet
soms	klamheid, toegenomen transpiratie
zelden	alopecia, huidaruptie
Niet bekend	Stevens-Johnson-syndroom / toxische epidermale necrolyse (SJS/TEN) (zie rubriek 4.4) Toxische huidaruptie Erythema multiforme
Skeletspierstelsel- en bindweefsaandoeningen	
vaak	artralgie, pijn van de ledematen, myalgie, rigors, zwakheid
soms	rugpijn, spierkrampen
Nier- en urine weg aandoeningen	
vaak	onregelmatig urineren, plasproblemen, dysurie, nachtelijke mictie, oligurie
soms	blaasspasme, hematurie, urinefrequentie verergerd, urineretentie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	
vaak	borstgevoeligheid, testiculaire atrofie, testiculaire pijn, infertiliteit, borsthypertrofie, erectiele disfunctie, reductie van penisgrootte
soms	gynaecomastie, impotentie, testiculaire aandoening
zelden	borstpijn
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
zeer vaak	vermoeidheid, injectieplaatsgloeien, injectieplaatsparesthesie
vaak	malaise, injectieplaatspijn, injectieplaatskneuzing, stekend gevoel op injectieplaats
soms	injectieplaatspruritus, injectieplaatsverharding, lethargie, pijn, pyrexie
zelden	injectieplaatsulceratie
Zeer zelden	injectieplaatsnecrose
Onderzoeken	
vaak	bloed creatinefosfokinase verhoogd, coagulatietijd verlengd
soms	alanine-aminotransferase verhoogd, bloed triglyceriden verhoogd, protrombintijd verlengd, gewicht verhoogd

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Andere ongewenste effecten die in het algemeen zijn gemeld bij behandeling met leuproreline zijn perifeer oedeem, longembolie, hartkloppingen, myalgie, een verandering in de zintuiglijke gewaarwording van de huid, spierzwakte, rillingen, rash, amnesie en visuele stoornissen. Spieratrofie is waargenomen bij langdurig gebruik van de producten in deze klasse. Infarct van al bestaande hypofyse-adenomen na toediening van zowel kortwerkende als langwerkende LHRH-agonisten is zelden gemeld. Trombocytopenie en leukopenie zijn zelden gemeld. Veranderingen in glucosetolerantie zijn gemeld.

Convulsies zijn gemeld na toediening van een LHRH-agonist-analoog (zie rubriek 4.4).

Lokale bijwerkingen die zijn gemeld na injectie van leuprorelinebevattende geneesmiddelen zijn gelijk aan lokale bijwerkingen die in verband worden gebracht met gelijksoortige subcutaan geïnjecteerde geneesmiddelen. Over het algemeen zijn deze lokale bijwerkingen na subcutane injectie mild en beschreven als zijnde kort van duur.

Anafylactische/anafylactoïde reacties zijn zelden gemeld na toediening van een LHRH-agonist-analoog.

Veranderingen in botdichtheid

Verminderde botdichtheid bij mannen die een orchidectomie hebben ondergaan of die zijn behandeld met een LHRH-analoog is in de medische literatuur beschreven. Het kan worden verwacht dat tijdens langdurige behandeling met leuproreline toenemende tekenen van osteoporose worden waargenomen. Met betrekking tot het toegenomen risico van botbreuken ten gevolge van osteoporose (zie rubriek 4.4).

Exacerbatie van tekenen en symptomen van de ziekte

Behandeling met leuproreline kan gedurende de eerste paar weken exacerbatie van tekenen en symptomen van de ziekte veroorzaken. Indien aandoeningen, zoals vertebrale metastasen en/of urinewegobstructie of hematurie verergeren, kunnen neurologische problemen zoals zwakte en/of paresthesie van de onderste ledematen of verergering van urinewegsymptomen ontstaan.

Klinische ervaring met plaatselijke huidtolerantie van CAMCEVI

De plaatselijke huidtolerantie van CAMCEVI is in hoofdstudie FP01C-13-001 onderzocht en daarbij werd op vier aspecten gelet: jeuk, erytheem, branderig gevoel en stekend gevoel. Van de 137 proefpersonen die CAMCEVI als subcutane injectie kregen toegediend, hadden de meesten na de injectie geen of lichte huidirritatie. Over het algemeen waren de gemelde plaatselijke bijwerkingen licht tot matig van aard en verdwenen ze vanzelf.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er bestaat geen risico op misbruik van leuproreline en moedwillige overdosering is onwaarschijnlijk. Er zijn geen meldingen van misbruik of het optreden van overdosering met leuproreline in de klinische praktijk, maar in geval van buitensporige blootstelling worden observatie en symptomatisch ondersteunende behandeling aanbevolen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: endocriene therapie, gonadotropine-‘releasing’ hormoonanalogen, ATC-code: L02AE02

Werkingsmechanisme

Leuprorelinemesilaat is een synthetische nonapeptide-agonist van het natuurlijk voorkomende LHRH dat, indien continu gegeven, bij mannen de hypofysaire gonadotropinesecretie remt en de steroïdogeenese in de testes onderdrukt. Dit effect is reversibel na het staken van de behandeling met het geneesmiddel. Echter, de agonist heeft een grotere potentie dan het natuurlijke hormoon en de tijd tot herstel van testosteronspiegels kan variëren tussen patiënten.

Farmacodynamische effecten

Toediening van leuproreline resulteert in een initiële toename van de concentraties luteïniserend hormoon (LH) en follikelstimulerend hormoon (FSH) in het bloed, wat leidt tot een voorbijgaande toename van spiegels van de gonadale steroïden, testosteron en dihydrotestosteron bij mannen. Aanhoudende toediening van leuproreline resulteert in verminderde spiegels van LH en FSH. Bij mannen wordt het testosteron verminderd tot beneden het castratieniveau (≤ 50 ng/dl).

Na de eerste dosis leuproreline namen de gemiddelde testosteronconcentraties in serum tijdelijk toe en daalden dan binnen 3 tot 4 weken tot beneden het castratieniveau (≤ 50 ng/dl) en bleven door de zesmaandelijks toediening van het geneesmiddel ook beneden het castratieniveau (zie Figuur 1 hieronder).

Lange-termijn studies met leuproreline hebben aangetoond dat bij voortzetting van de behandeling de testosteronconcentratie tot zeven jaar, en waarschijnlijk tot in het oneindige, onder het castratieniveau behouden blijft.

De tumorgrootte is niet direct gemeten in klinische studies, maar er was een indirecte voordelige uitwerking op de tumor, zoals aangetoond door de afname met 97% van gemiddelde PSA-spiegels voor leuproreline.

In een gerandomiseerde klinische fase 3-studie met 970 patiënten met lokaal gevorderde prostaatkanker (voornamelijk T2c-T4- met een paar T1c- tot T2b-patiënten met pathologische regionale nodale ziekte) waarvan er 483 werden toegewezen tot korte termijn androgeensuppressie (6 maanden) in combinatie met radiotherapie en 487 tot lange termijn behandeling (3 jaar), werd een 'non-inferiority'-analyse uitgevoerd om gelijktijdige en adjuvante hormoonbehandeling met een LHRH-agonist (triptoreline of gosereline) op korte termijn en lange termijn te vergelijken. De 5-jaar totale mortaliteit was respectievelijk 19,0% en 15,2% in de korte- en lange-termijngroepen. De waargenomen Hazard ratio (HR) van 1,42 met een bovengrens van het eenzijdige 95,71% BI van 1,79 of tweezijdige 95,71% BI van 1,09; 1,85 ($p = 0,65$ voor 'non-inferiority') tonen aan dat de combinatie van radiotherapie met 6 maanden androgeendeprivatietherapie inferieure overleving biedt in vergelijking met radiotherapie met 3 jaar androgeendeprivatietherapie. Algehele overleving bij 5 jaar van lange-termijnbehandeling en korte-termijnbehandeling laten respectievelijk 84,8% en 81,0% overleving zien. Algehele kwaliteit van leven met gebruik van QLQ-C30 verschilde niet significant tussen de twee groepen ($p=0,37$). De resultaten worden gedomineerd door de patiëntenpopulatie met lokaal gevorderde tumoren.

Bewijs voor de indicatie van hoog-risico gelokaliseerde prostaatkanker is gebaseerd op gepubliceerde studies met radiotherapie gecombineerd met LHRH-analogen, waaronder leuproreline. Klinische data van vijf gepubliceerde studies werden geanalyseerd (EORTC 22863, RTOG 85-31, RTOG 92-02, RTOG 8610, en D'Amico et al., JAMA, 2004), waarbij alle studies een voordeel toonden voor de combinatie van LHRH-analoog met radiotherapie. Duidelijke differentiatie van de respectievelijke studiepopulaties voor de indicaties lokaal gevorderde prostaatkanker en hoog-risico gelokaliseerde prostaatkanker was niet mogelijk in de gepubliceerde studies.

Klinische data laten zien dat radiotherapie gevolgd door 3 jaar van androgeen-deprivatietherapie de voorkeur heeft boven radiotherapie gevolgd door 6 maanden van androgeen-deprivatietherapie.

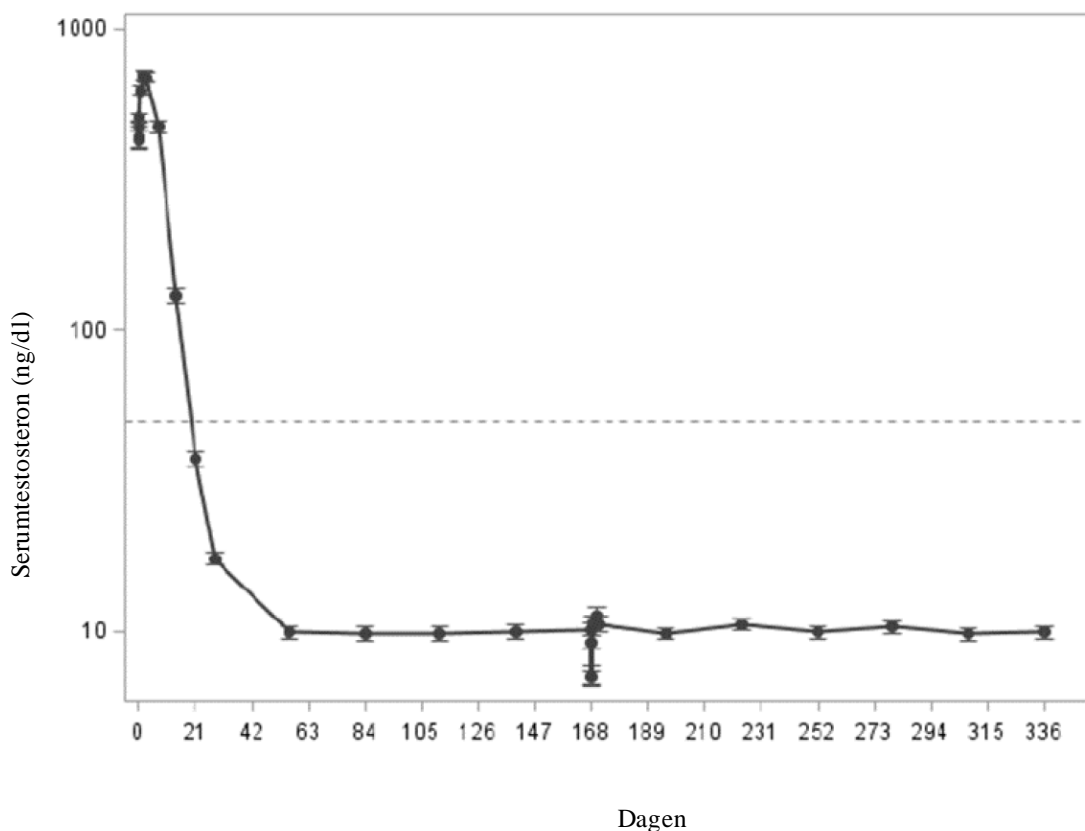
De aanbevolen duur van androgeen-deprivatietherapie in medische richtlijnen voor T3-T4-patiënten die radiotherapie ondergaan is 2-3 jaar.

Klinische ervaring met de werkzaamheid van CAMCEVI

In het multicenter, open-label, 48-weeken durend fase 3-onderzoek met één arm naar leuproreline waren 137 mannelijke patiënten met hoog-risico gelokaliseerde en lokaal gevorderde prostaatkanker opgenomen, voor wie androgeen-deprivatietherapie geïndiceerd was. De werkzaamheid van het geneesmiddel (twee doses, toegediend met een tussenpoos van 24 weken) werd geëvalueerd aan de hand van het percentage proefpersonen bij wie de testosteronspiegels in serum werden onderdrukt tot aan het castratieniveau, het effect op de LH-spiegels in serum als maatstaf voor de controle van de testosteronspiegel, en het effect op de serum-PSA-spiegels.

Het percentage patiënten met serum-testosteronspiegels beneden het castratieniveau (≤ 50 ng/dl) op dag 28 was respectievelijk 98,5% (135 van de 137 patiënten; intent-to-treat) en 99,2% (123 van de 124 proefpersonen; per protocol) (Figuur 1).

Figuur 1: Gemiddelde serumtestosteronconcentratie in de tijd met CAMCEVI (n=124, per protocol-populatie)



De stippellijn geeft het castratieniveau (50 ng/dl) van serumtestosteron aan.

De gemiddelde serum-LH-spiegels daalden significant na de eerste injectie en dit effect bleef aanhouden tot aan het einde van de studie (daling ten opzichte van baseline van 98% [dag 336]). De tumorgrootte is niet direct gemeten in deze studie, maar er kan worden uitgegaan van een indirecte voordelige uitwerking van leuproreline op de tumor, zoals aangetoond door de significante afname van gemiddelde PSA-spiegels in de tijd na de injectie van het geneesmiddel.

(het gemiddelde van 70 ng/ml bij baseline daalde tot een gemiddeld minimum van 2,6 ng/ml [per-protocol-populatie] op dag 168).

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met het referentiegeneesmiddel dat leuproreline bevat in alle subgroepen van pediatrische patiënten met prostaatacarcinoom (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

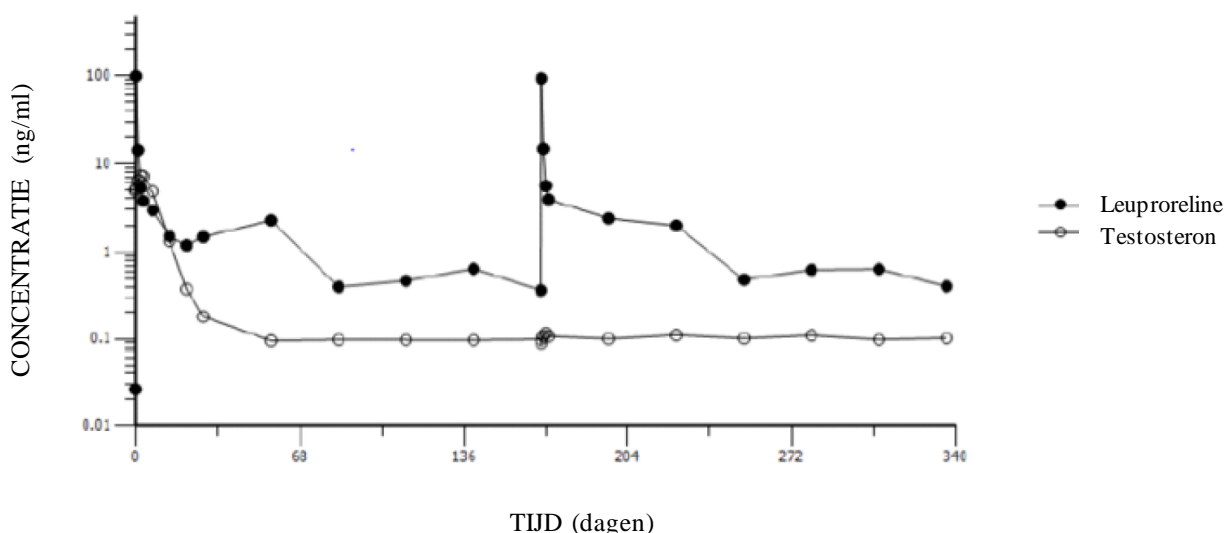
Absorptie

Na de eerste en tweede dosis leuproreline werd een initiële, snelle toename van de leuprorelineconcentratie in het serum waargenomen, gevolgd door een snelle afname gedurende de eerste 3 dagen na de dosis: na een initiële 'burst'-fase die gekenmerkt werd door gemiddelde leuprorelineconcentraties in het serum van 99,7 en 93,7 ng/ml op ongeveer respectievelijk 3,7 en 3,8 uur na de dosis, bleven de gemiddelde leuprorelineconcentraties in het serum gedurende elk dosisinterval van 24 weken relatief constant. Vanaf dag 3 na de dosis werd leuproreline continu afgegeven, resulterend in stabiele serumconcentraties ('plateaufase') gedurende de 24-weeken (ongeveer 6 maanden) lange dosisintervallen (gemiddelde concentratie: 0,37 tot 2,97 ng/ml). Er is geen aanwijzing voor significante accumulatie na herhaalde dosering van leuproreline in intervallen van 24 weken.

De initiële acute toename van de leuprorelineconcentraties na toediening van CAMCEVI wordt gevolgd door een snelle afname totdat de steady-stateconcentraties zijn bereikt.

De farmacokinetische/farmacodynamische profielen (volgens testosteronspiegels in het serum) van leuproreline versus de waargenomen testosteronspiegels in het serum na de initiële injectie van CAMCEVI (eerste dosis) en na 24 weken (tweede dosis) worden weergegeven in Figuur 2 (studie FP01C-13-001; Deel II).

Figuur 2: Farmacokinetische/farmacodynamische respons op CAMCEVI



Distributie

Het gemiddelde steady-state distributievolume van leuproreline na intraveneuze toediening van een bolusinjectie bij gezonde mannelijke vrijwilligers was 27 liter. *In vitro* binding aan humane plasma-eiwitten varieerde tussen 43% en 49%.

Biotransformatie

Er zijn geen biotransformatiestudies uitgevoerd met leuproreline.

Eliminatie

Bij gezonde mannelijke vrijwilligers had intraveneuze toediening van een bolusinjectie van 1 mg leuproreline een gemiddelde systemische klaring van 8,34 l/uur als resultaat, met een terminale eliminatiehalfwaardetijd van ongeveer 3 uur, gebaseerd op een twee-compartmentenmodel.

Er zijn geen excretiestudies uitgevoerd met leuproreline.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bij preklinische studies met leuproreline zijn bij beide geslachten effecten op het voortplantingsstelsel waargenomen. Gezien de farmacologische eigenschappen, werden deze effecten verwacht. Deze effecten bleken reversibel te zijn na discontinuatie van de behandeling en een passende periode van herstel. Leuproreline vertoonde geen teratogeniciteit. Embryotoxiciteit/letaliteit werd waargenomen bij konijnen, hetgeen in lijn is met de farmacologische effecten van leuproreline op het voortplantingsstelsel.

Anterieur in de hypofyse van ratten zijn hyperplasieën en adenomen waargenomen, hetgeen in lijn is met de LHRH-agonistische effecten van leuproreline.

Carcinogeniciteitsstudies zijn uitgevoerd bij ratten en muizen gedurende 24 maanden. Bij ratten is een dosisgerelateerde toename van hypofyse-apoplexie waargenomen na subcutane toediening van doses van 0,6 tot 4 mg/kg/dag. Een gelijksoortig effect is niet waargenomen bij muizen.

Leuproreline was niet mutageen in een reeks van *in vitro*- en *in vivo*-assays.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Poly(D,L-lactide)
N-methylpyrrolidon

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Eén verpakking bevat:

1 voorgevulde spuit (cyclisch olefine copolymeer, afgesloten met een grijs kapje van broombutyl elastomeer, een zuiger en een vingergreep), 1 steriele veiligheidsnaald (18 gauge, 16 mm [5/8 inch]).

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

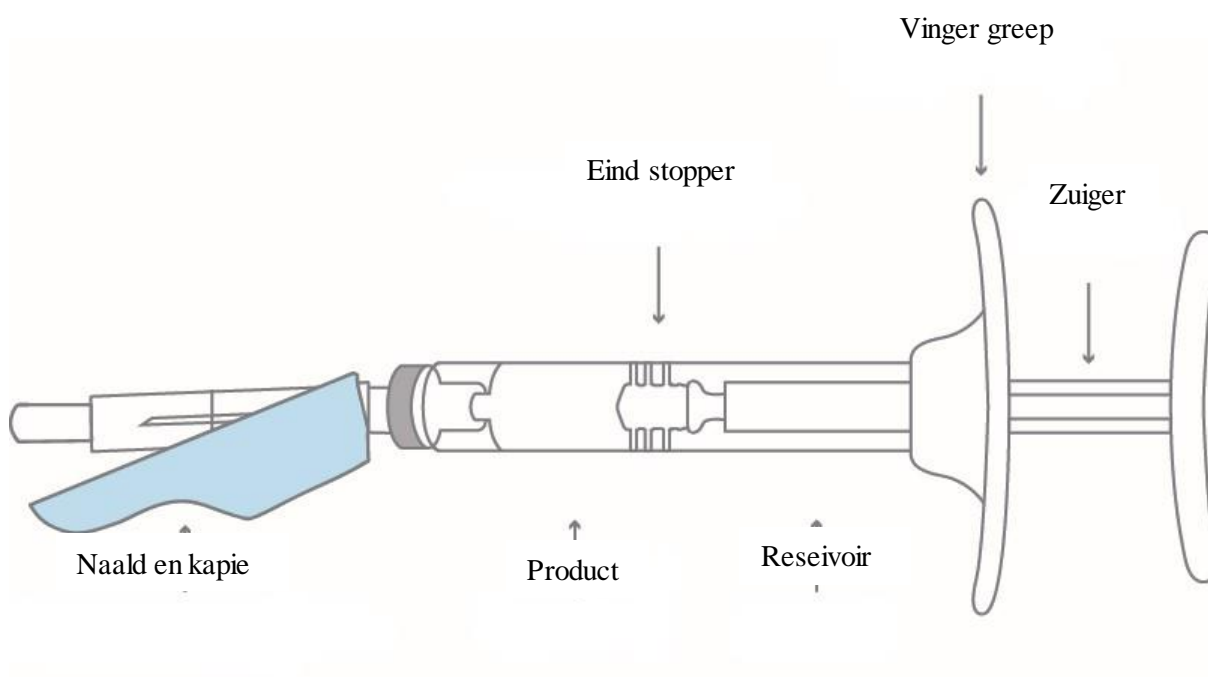
Volg de instructies precies op om te garanderen dat CAMCEVI op de juiste manier wordt bereid voordat het wordt toegediend.

Belangrijk: laat CAMCEVI vóór gebruik op kamertemperatuur komen (15°C tot 25°C). Het gebruik van handschoenen tijdens de toediening wordt aanbevolen.

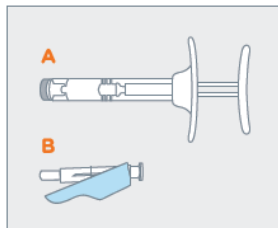
CAMCEVI bevat:

- Eén blisterverpakking met één steriele voorgevulde spuit;
- Eén steriele veiligheidsnaald.

Geassembleerde voorgevulde spuit:



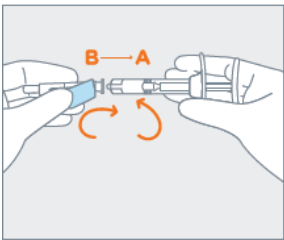
Stap 1 - prepareer het geneesmiddel:




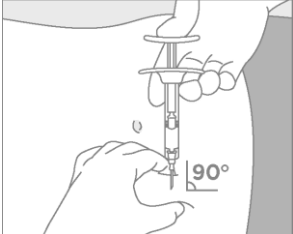
Laat de spuit op kamertemperatuur komen en inspecteer de inhoud

- Haal CAMCEVI uit de koelkast.
- Laat CAMCEVI vóór gebruik op kamertemperatuur komen (15 °C tot 25 °C). Dit duurt ongeveer 15 tot 20 minuten.
- Leg het doosje op een platte, schone en droge ondergrond en verwijder de blisterverpakking en het sachet. Verwijder de voorgevulde CAMCEVI-spuit (A) uit de blisterverpakking. Verwijder de veiligheidsnaald (B) uit de sachet. Inspecteer de gehele inhoud van de verpakking. Gebruik het product niet als een van de onderdelen beschadigd is.
- Controleer de uiterste houdbaarheidsdatum op de spuit. Gebruik het product niet als de datum verstreken is.
- Inspecteer het geneesmiddel vóór gebruik. De voorgevulde spuit moet een vaalwitte tot bleekgele, stroperige en melkachtige suspensie bevatten. Gebruik het product niet als u deeltjes in het reservoir van de spuit ziet.

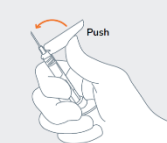
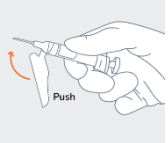

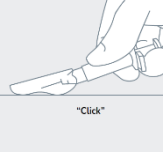
Stap 2 - zet de spuit in elkaar:

Breng de naald aan 	<ul style="list-style-type: none">• Verwijder de grijze dop van de spuit (A).• Bevestig de naald (B) aan het uiteinde van de spuit (A) door die erop te drukken en ongeveer driekwart slag met de klok mee te draaien tot de naald goed vastzit. Draai niet te vast aan. Gooi de gevulde CAMCEVI-spuit weg als u de naald te stevig hebt aangedraaid en de spuit beschadigd hebt.
--	--

Stap 3 - toedieningsprocedure:

Bereid de injectieplaats voor  Dien het geneesmiddel toe 	<ul style="list-style-type: none">• Kies een injectieplaats op de bovenste of middelste buikstreek met voldoende zacht of los onderhuids weefsel, die niet onlangs al gebruikt is. Kies periodiek een andere injectieplaats.• Desinfecteer de injectieplaats met een alcoholdoekje. Injecteer NIET op plekken met onderhuids spier- of bindweefsel of op plekken die onderhevig zijn aan wrijving of druk (bijv. door een riem of tailleband van kleding).• Trek het kapje van de naald af (B). Pak met één hand een huidplooi op de plek van de injectie. Breng de naald in een hoek van 90° in en laat dan de huid los.• Injecteer de gehele inhoud van de spuit door de zuiger langzaam en gestaag in te drukken en trek de naald dan onder dezelfde hoek van 90° weer uit de huid. <p>Injectie in een slagader of ader moet absoluut worden vermeden.</p>
---	---

Stap 4 - gooi de naald en de voorgevulde spuit weg

Naaldhoes		<ul style="list-style-type: none">• Activeer het veiligheidsscherm met een vinger/duim of vlak oppervlak onmiddellijk na het terugtrekken van de naald. Blijf duwen totdat het de naaldpunt volledig bedekt en op zijn plaats klikt.• Een hoorbare en voelbare “klik” verifieert een vergrendelde positie. Controleer of de veiligheidshuls volledig is aangesloten. Plaats de gebruikte spuit na gebruik met beschermde naald in een geschikte naaldencontainer. <p>Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.</p>
Duim activatie	Oppervlak activatie	
		
		

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/22/1647/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 24 mei 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

CAMCEVI 42 mg suspensie voor injectie met verlengde afgifte
leuproreline

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Eén voorgevulde spuit bevat leuprorelinemesilaat overeenkomend met 42 mg leuproreline.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: Poly(D,L-lactide) en N-methylpyrrolidon.
Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORMEN INHOUD

Suspensie voor injectie met verlengde afgifte

De verpakking bevat één voorgevulde spuit en één steriele veiligheidsnaald:

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Elke 6 maanden gebruiken

Subcutaan gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/22/1647/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Camcevi

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING VAN DE INJECTIESPUIT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

CAMCEVI 42 mg suspensie voor injectie met verlengde afgifte
leuproreline
s.c.

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Accord

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET OP DE INJECTIESPUIT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

CAMCEVI 42 mg suspensie voor injectie met verlengde afgifte
leuproreline
s.c.

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Subcutaan gebruik

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

CAMCEVI 42 mg suspensie voor injectie met verlengde afgifte leuproreline

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is CAMCEVI en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe krijgt u dit middel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is CAMCEVI en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

De werkzame stof in CAMCEVI is leuproreline, een LHRH-agonist (een synthetische versie van een natuurlijk hormoon, het gonadotrofine-afgevend hormoon genoemd). Het werkt op dezelfde manier als het natuurlijke hormoon om de productie van het geslachtshormoon testosteron in het lichaam te verminderen.

Prostaatkanker is gevoelig voor hormonen zoals testosteron. Het verlagen van de testosteronspiegels helpt de groei van de kanker onder controle te houden.

CAMCEVI wordt gebruikt voor de behandeling van volwassen mannen die:

- hormoonafhankelijke, uitgezaaide prostaatkanker hebben, of
- hoog-risico niet-uitgezaaide hormoonafhankelijke prostaatkanker hebben in combinatie met radiotherapie (bestraling)

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent een **vrouw of een kind jonger dan 18 jaar**;
- U bent **allergisch** voor leuproreline of voor vergelijkbare geneesmiddelen die invloed hebben op uw geslachtshormonen (LHRH-agonisten). Uw arts zal u helpen om deze middelen te identificeren.
- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- Na **chirurgische verwijdering van uw zaadballen**. Dit middel leidt niet tot een verdere daling van de testosteronspiegels als uw zaadballen verwijderd zijn.
- Als enige behandeling indien u lijdt aan symptomen die verband houden met druk op het ruggenmerg of een tumor in de wervelkolom. In dit geval mag dit middel alleen worden gebruikt in combinatie met andere geneesmiddelen voor prostaatkanker.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Bij het gebruik van leuproreline is ernstige huiduitslag gemeld. Mogelijke verschijnselen daarvan zijn

onder andere een ernstige allergische reactie met hoge koorts, blaren op de huid, gewrichtspijn en/of oogontsteking (Stevens-Johnson-syndroom, SJS) en een ernstige allergische reactie die plotseling ontstaat, met als verschijnselen koorts en blaren op de huid en vervelling van de huid (toxische epidermale necrolyse, TEN). Stop met het gebruik van dit medicijn en zoek onmiddellijk medische hulp als u een van de klachten opmerkt die horen bij deze ernstige huidreacties, zoals beschreven in rubriek 4.

Roep onmiddellijk medische hulp in als u last krijgt van:

- plotselinge hoofdpijn;
- overgeven;
- verlies van uw gezichtsvermogen of dubbel zien;
- verlies van het vermogen om de spieren in of rondom uw oog te bewegen;
- veranderde mentale toestand;
- vroege verschijnselen van hartfalen waaronder
 - o vermoeidheid;
 - o zwelling in uw enkels;
 - o als u 's nachts vaker moet plassen;
 - o ernstigere symptomen zoals snelle ademhaling, pijn op de borst en flauwvallen.

Dit kunnen tekenen zijn van een aandoening die hypofyse-apoplexie wordt genoemd, waarbij er een bloeding is in de hypofyse of de bloedtoevoer naar de hypofyse minder is. De hypofyse is een klier onderaan de hersenen. Hypofyse-apoplexie kan optreden door een gezwel in de hypofyse en dit gebeurt in zeldzame gevallen na het starten van de behandeling. De meeste gevallen treden op binnen 2 weken na de eerste dosis, maar sommige gevallen al binnen een uur.

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt als u:

- tekenen en verschijnselen krijgt die met uw hart en bloedsomloop te maken hebben, waaronder een snelle, chaotische hartslag. Door deze snelle hartslag kunt u flauwvallen of toevallen (stuipen) krijgen;
- aandoeningen heeft aan uw hart of uw bloedvaten, waaronder hartritmestoringen (aritmie) of als u geneesmiddelen gebruikt voor deze aandoeningen. Het risico op deze hartritmestoornissen kan hoger worden bij het gebruik van dit middel. Het kan zijn dat uw arts hartfilmpjes bij u laat maken om u te controleren;
- prostaatkanker heeft die is uitgezaaid naar uw ruggenmerg of uw hersens. Uw arts zal u tijdens de eerste paar weken van de behandeling nauwkeuriger controleren;
- diabetes mellitus (suikerziekte, te hoge bloedsuikerspiegel) heeft. Dit middel kan reeds bestaande suikerziekte erger maken. Daarom moet bij mensen die suikerziekte hebben, vaker de bloedglucosespiegel worden getest.
- leververvetting heeft (een aandoening waarbij zich te veel vet ophoopt in de lever).

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige tijdens de behandeling met dit middel als u:

- een hartaanval krijgt. De verschijnselen zijn onder andere pijn op de borst, kortademigheid, duizeligheid en zweten;
- een beroerte krijgt. De verschijnselen zijn onder andere een hangend gezicht aan één kant, uw armen niet kunnen optillen en onduidelijk spreken;
- een bot breekt. Door de behandeling met dit middel kan het risico op botbreuken groter worden als gevolg van osteoporose (verminderde botdichtheid);
- een toeval krijgt (convulsies);
- merkt dat uw bloedsuikerspiegel stijgt. Uw arts zal tijdens de behandeling uw bloedsuikerspiegel controleren;
- moeite heeft met plassen. Het kan zijn dat uw urinebuis verstopt zit. Uw arts zal u tijdens de eerste weken van de behandeling goed controleren;
- verschijnselen krijgt van druk op het ruggenmerg zoals pijn, verdoofd gevoel of zwakte in de armen, handen, benen of voeten. Uw arts zal u tijdens de eerste paar weken van de behandeling goed controleren.

Problemen waar u tijdens de eerste weken van de behandeling mee te maken kunt krijgen

Tijdens de eerste weken van de behandeling is er over het algemeen een kortdurende stijging van het mannelijk geslachtshormoon testosteron in het bloed. Dit kan leiden tot het tijdelijk erger worden van de verschijnselen van uw ziekte en ook tot het optreden van nieuwe verschijnselen die u nog niet heeft ervaren. Dit zijn vooral:

- botpijn;
- problemen met plassen, pijn, verdoofd gevoel of zwakte in de armen, handen, benen of voeten, of u kunt uw urine of ontlasting niet goed ophouden als gevolg van druk op het ruggenmerg;
- bloed in de urine.

Deze symptomen verminderen meestal bij voortzetting van de behandeling. Als de symptomen niet verminderen, moet u contact opnemen met uw arts.

Het kan zijn dat u een ander geneesmiddel krijgt voordat de behandeling met CAMCEVI wordt gestart om de stijging van testosteron bij het begin van de behandeling met CAMCEVI te verminderen. De behandeling met dit andere middel kan tijdens de eerste paar weken van de behandeling met CAMCEVI worden voortgezet.

Als dit middel niet helpt

Sommige patiënten hebben tumoren die niet gevoelig zijn voor verlaagde testosteronspiegels in het bloed. Praat met uw arts als u de indruk heeft dat het effect van dit middel te zwak is.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast CAMCEVI nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

CAMCEVI kan invloed hebben op de werking van sommige geneesmiddelen voor de behandeling van hartritmestoornissen (bijv. kinidine, procainamide, amiodaron, sotalol, dofetilide en ibutilide). Het kan ook het risico op hartritmestoornissen verhogen als het wordt gebruikt met sommige andere geneesmiddelen, bijvoorbeeld methadon (voor pijnverlichting en als vervanging voor heroïne bij het behandelen van drugsverslaafden), moxifloxacin (een antibioticum), en middelen tegen psychoses die gebruikt worden bij ernstige geestelijke aandoeningen.

Zwangerschap en borstvoeding

Dit geneesmiddel is niet bedoeld voor vrouwen.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Vermoeidheid, duizeligheid en stoornissen van het gezichtsvermogen kunnen voorkomen bij mensen die worden behandeld met dit middel. Als u last heeft van deze bijwerkingen mag u niet autorijden en geen gereedschap gebruiken of machines bedienen.

3. Hoe krijgt u dit middel toegediend?

Uw arts of verpleegkundige zal u dit middel toedienen als een enkele injectie onder uw huid (subcutaan), eens in de 6 maanden.

Dit geneesmiddel mag alleen aan u worden toegediend door een arts of verpleegkundige, die zal zorgen dat het op de juiste manier wordt ingespoten, onder de huid en niet in een ader.

Na de injectie stolt dit geneesmiddel en dan geeft het gedurende een periode van 6 maanden langzaam leuporeline af in uw lichaam.

In combinatie met radiotherapie (bestraling)

Dit geneesmiddel kan worden gebruikt vóór of gelijktijdig met radiotherapie voor hoog-risico gelokaliseerde en plaatselijk gevorderde prostaatkanker. Hoog-risico gelokaliseerd betekent dat de kans groot is dat de kanker zich uitzaait voorbij de prostaat naar weefsels in de buurt en 'lokaal

gevorderd' wordt. Lokaal gevorderd betekent dat de kanker is uitgezaaid buiten het bekkengebied, naar weefsels zoals lymfeklieren.

Controle van uw behandeling

Uw arts zal door middel van bloedtests, waaronder meting van prostaatspecifiek antigeen (PSA), controleren hoe u op de behandeling reageert.

Heeft u te veel van dit middel toegediend gekregen?

Aangezien de injectie wordt toegediend door uw arts of door goed getraind medisch personeel, is overdosering niet te verwachten. Als desondanks een grotere hoeveelheid is toegediend dan bedoeld, zal uw arts u specifiek in de gaten houden en u indien nodig aanvullende behandeling geven.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Praat met uw arts als u denkt dat uw halfjaarlijkse toediening van dit middel is vergeten.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Over het algemeen is behandeling van prostaatkanker met dit middel langdurig. Daarom mag de behandeling niet te snel worden beëindigd, ook als de symptomen verbeteren of volledig verdwijnen. Als de behandeling met dit middel te snel wordt gestopt, kunnen uw symptomen terugkomen. U mag niet voortijdig stoppen met de behandeling zonder overleg met uw arts.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Roep onmiddellijk medische hulp in als u last krijgt van:

- plotselinge hoofdpijn;
- overgeven;
- verlies van uw gezichtsvermogen of dubbel zien;
- verlies van het vermogen om de spieren in of rondom uw oog te bewegen;
- veranderde mentale toestand;
- vroege verschijnselen van hartfalen waaronder
 - o vermoeidheid;
 - o zwelling in uw enkels;
 - o als u 's nachts vaker moet plassen;
 - o ernstigere symptomen zoals snelle ademhaling, pijn op de borst en flauwvallen.

Dit kunnen tekenen zijn van een aandoening die hypofyse-apoplexie wordt genoemd, waarbij er een bloeding is in de hypofyse of de bloedtoevoer naar de hypofyse minder is. De hypofyse is een klier onderaan de hersenen. Hypofyse-apoplexie kan optreden door een gezwel in de hypofyse en dit gebeurt in zeldzame gevallen na het starten van de behandeling. De meeste gevallen treden op binnen 2 weken na de eerste dosis, maar sommige gevallen al binnen een uur.

Niet bekend (de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

- Indien u roodachtige niet-verhoogde, schietschijfachtige of ronde plekken op het bovenlichaam krijgt, vaak met blaren in het midden, vervelling van de huid, zweren in/op de mond, keel, neus, geslachtsdelen en ogen. Deze ernstige huiduitslag kan worden voorafgegaan door koorts en griepachtige verschijnselen (Stevens-Johnson-syndroom / toxische epidermale necrolyse).
- Rode huid en jeukende uitslag (toxische huidruptie)
- Een huidreactie waardoor u rode bultjes of vlekken op de huid krijgt, die eruit kunnen zien als schietschijven, met een donkerrood centrum en daaromheen ringen die wat lichter rood zijn (erythema multiforme).

Bijwerkingen aan het begin van de behandeling

Tijdens de eerste weken van de behandeling is er over het algemeen een kortdurende stijging van het mannelijk geslachtshormoon testosteron in het bloed. Dit kan leiden tot het tijdelijk erger worden van de verschijnselen van uw ziekte en ook tot het optreden van nieuwe verschijnselen die u nog niet heeft ervaren. Dit zijn vooral:

- botpijn;
- problemen met plassen, pijn, verdoofd gevoel of zwakte in de armen, handen, benen of voeten, of u kunt uw urine of ontlasting niet goed ophouden. Dit kunnen tekenen zijn van druk op het ruggenmerg;
- bloed in de urine.

Uw arts kan u aan het begin van de behandeling een ander geneesmiddel geven om enkele van deze bijwerkingen die in het begin optreden, te verminderen (zie ook rubriek 2: Problemen waar u tijdens de eerste weken van de behandeling mee te maken kunt krijgen).

Bijwerkingen op de plaats van de injectie

Na de injectie kunt u last krijgen van de volgende bijwerkingen rond de plaats van de injectie:

- een licht brandend gevoel en een verdoofd gevoel direct na de injectie (zeer vaak: komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers);
- pijn, blauwe plek en een stekend gevoel na de injectie (vaak: komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers);
- jeuk en verharding van de huid rond de plaats van de injectie (soms: komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers);
- beschadiging of zweer op de plaats van de injectie (zelden: komen voor bij minder dan 1 op de 1000 gebruikers)
- afsterven van weefsel op de plaats van de injectie (zeer zelden: komen voor bij minder dan 1 op de 10.000 gebruikers).

Deze bijwerkingen zijn mild van ernst en duren niet lang. U krijgt ze alleen rond de tijd van de injectie. Praat met uw arts als u last krijgt van een van deze bijwerkingen.

Bijwerkingen die zeer vaak voorkomen (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- opvliegers;
- blauwe plekken en/of roodheid van de huid;
- vermoeidheid.

Bijwerkingen die vaak voorkomen (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- verkoudheidsklachten (nasofaryngitis);
- misselijkheid, diarree, ontsteking van de maag en darmen (gastro-enteritis/colitis);
- jeuk;
- nachtelijk zweten;
- gewrichtspijn, pijn in de armen en benen, spierpijn;
- de noodzaak om vaker te plassen dan normaal, ook 's nachts, moeilijk kunnen plassen, pijn bij het plassen, niet genoeg plassen of minder vaak hoeven te plassen;
- gevoelige en/of gezwollen borst, krimpen van de zaadballen, pijn in de zaadballen, onvruchtbaarheid, erectiestoornis, verminderde penisgrootte;
- rillingen (episoden van overdreven bibberen samengaan met hoge koorts), zwakte of u voelt zich algemeen onwel (malaise);
- veranderingen in de laboratoriumwaarden van het bloed (langere bloedingstijd, veranderingen in bloedwaarden, afname van rode bloedcellen/laag aantal rode bloedcellen).

Bijwerkingen die soms voorkomen (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- urineweginfectie, plaatselijke infectie op de huid;
- verergering van suikerziekte (diabetes mellitus);
- abnormale dromen, depressie, minder zin in seks;
- duizeligheid, hoofdpijn, gedeeltelijk of volledig verlies van gevoel in een deel van uw lichaam, slapeloosheid, abnormale verandering in smaak en/of geur;

- lichthoofdigheid en evenwichtsverlies (vertigo);
- veranderingen in uw hartfilmpje (elektrocardiogram [ECG]) (verlengd QT-interval);
- hartaanval. Symptomen zijn onder andere pijn op de borst, kortademigheid, duizeligheid en zweten;
- hoge of lage bloeddruk;
- loopneus, kortademigheid;
- verstopping, droge mond, spijsverteringsproblemen, met symptomen als een volle maag, maagpijn, boeren laten, misselijkheid, braken, brandend gevoel in de maag (dyspepsie), misselijk zijn (braken);
- klam en zweterig gevoel;
- rugpijn, spierkrampen;
- blaasspasmen, bloed in de urine, overactieve blaas (moeten plassen voordat uw blaas vol is), niet kunnen plassen;
- vergrote borsten, impotentie, problemen met uw zaadballen (bijvoorbeeld gezwollen, rode of warme balzak, pijn of ongemak in het bekkengebied);
- slaperigheid (lethargie), pijn, koorts;
- veranderingen in bloedwaarden, gewichtstoename.

Bijwerkingen die zelden voorkomen (komen voor bij minder dan 1 op de 1000 gebruikers)

- onwillekeurige en onbedoelde bewegingen van het lichaam;
- flauwvallen, ineenstorten;
- winderigheid en boeren;
- haaruitval, puistjes op de huid;
- borstpijn.

Niet bekend (de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- longontsteking (interstitiële longziekte);
- verhoogde druk in het hoofd rond de hersenen, die gekenmerkt wordt door hoofdpijn, dubbelzien en andere zichtstoornissen, en gepiep of gezoem in één of beide oren (idiopathische intracraniale hypertensie).

De volgende ernstige allergische reacties zijn gemeld voor geneesmiddelen van dezelfde geneesmiddelengroep als CAMCEVI

- ademhalingsproblemen of duizeligheid (zelden)

De volgende bijwerkingen zijn gemeld voor andere geneesmiddelen die leuproreline bevatten

- zwelling van handen en voeten (oedeem);
- symptomen van een longembolie (een bloedstolsel in de bloedvaten naar de longen) waaronder pijn op de borst, ademnood, ademhalingsproblemen en bloed ophoesten;
- een merkbaar snelle, sterke of onregelmatige hartslag;
- zwakke spieren;
- rillingen;
- uitslag;
- geheugenproblemen;
- slechter kunnen zien;
- spierafbraak/verlies van spierweefsel na langdurig gebruik;
- een medische aandoening waarbij de botten broos en fragiel worden, osteoporose genaamd. Daarom is het risico op botbreuken groter.

De volgende bijwerking is gemeld voor geneesmiddelen van dezelfde geneesmiddelengroep als CAMCEVI

- toevallen

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen

te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de verpakking na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Laat CAMCEVI vóór gebruik op kamertemperatuur komen (15°C tot 25°C). Dit duurt ongeveer 15 tot 20 minuten.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is leuproreline. Eén voorgevulde spuit met suspensie voor injectie met verlengde afgifte bevat leuprorelinemesilaat overeenkomend met 42 mg leuproreline.
- De andere stoffen in dit middel zijn Poly(D,L-lactide) en N-methylpyrrolidon.

Hoe ziet CAMCEVI eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

CAMCEVI is een suspensie voor injectie met verlengde afgifte. De voorgevulde spuit bevat een vaalwitte tot bleekgele stroperige en melkachtige suspensie.

CAMCEVI is verkrijgbaar in een verpakking met: 1 voorgevulde spuit en 1 steriele veiligheidsnaald

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center,
Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039, Barcelona,
Spanje

Fabrikant

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

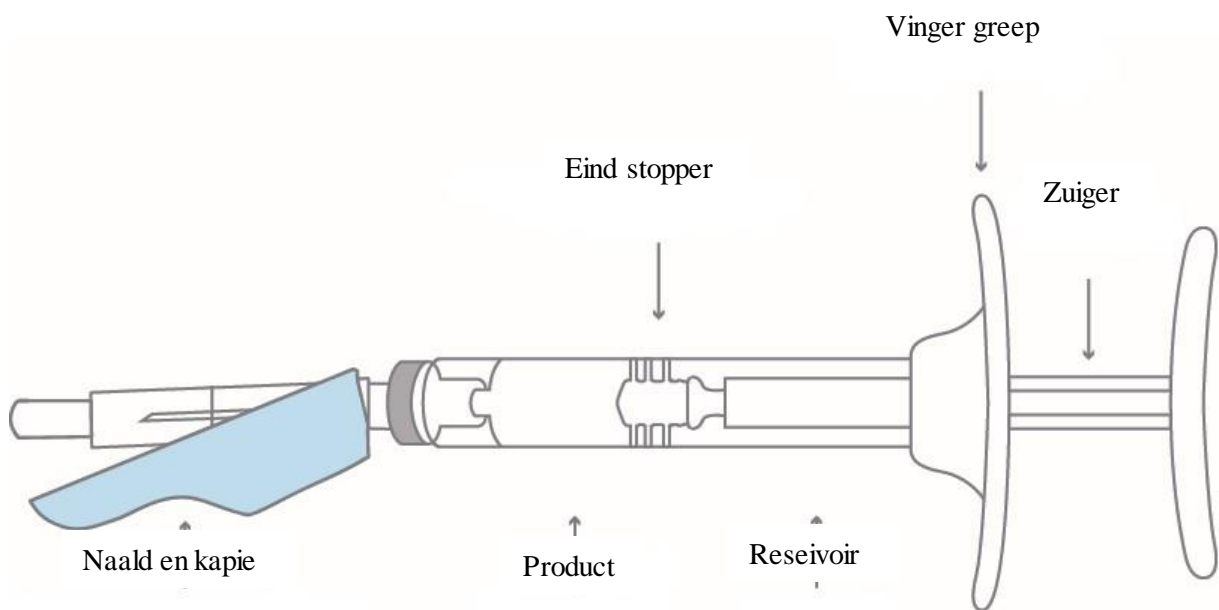
Volg de instructies precies op om te garanderen dat CAMCEVI op de juiste manier wordt bereid voordat het wordt toegediend.

Belangrijk: laat CAMCEVI vóór gebruik op kamertemperatuur komen (15°C tot 25°C). Het gebruik van handschoenen tijdens de toediening wordt aanbevolen.

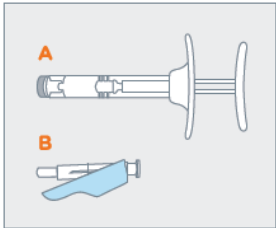
CAMCEVI bevat:

- Eén blisterverpakking met één steriele vorgevulde spuit;
- Eén steriele veiligheidsnaald.

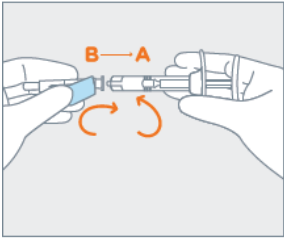
Geassembleerde vorgevulde spuit:




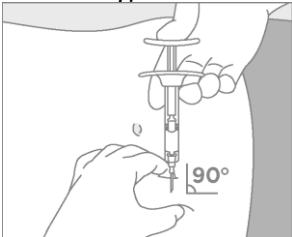
Stap 1 - prepareer het geneesmiddel:

	<p>Laat de spuit op kamertemperatuur komen en inspecteer de inhoud</p> <ul style="list-style-type: none">• Haal CAMCEVI uit de koelkast.• Laat CAMCEVI vóór gebruik op kamertemperatuur komen (15°C tot 25°C). Dit duurt ongeveer 15 tot 20 minuten.• Leg het doosje op een platte, schone en droge ondergrond en verwijder de blisterverpakking en het sachet. Verwijder de voorgevulde CAMCEVI-spuit (A) uit de blisterverpakking. Verwijder de veiligheidsnaald (B) uit de sachet. Inspecteer de gehele inhoud van de verpakking. Gebruik het product niet als een van de onderdelen beschadigd is.• Controleer de uiterste houdbaarheidsdatum op de spuit. Gebruik het product niet als de datum verstreken is.• Inspecteer het geneesmiddel vóór gebruik. De voorgevulde spuit moet een vaalwitte tot bleekgele, stroperige en melkachtige suspensie bevatten. Gebruik het product niet als u deeltjes in het reservoir van de spuit ziet.
---	--

Stap 2 - zet de spuit in elkaar:

<p>Breng de naald aan</p> 	<ul style="list-style-type: none">• Verwijder de grijze dop van de spuit (A).• Bevestig de naald (B) aan het uiteinde van de spuit (A) door die erop te drukken en te ongeveer driekwart draai met de klok mee te draaien tot de naald goed vastzit. Draai niet te vast aan. Gooi de voorgevulde CAMCEVI-spuut weg als u de naald te stevig hebt aangedraaid en de spuit beschadigd hebt.
--	--

Stap 3 - toedieningsprocedure:

<p>Bereid de injectieplaats voor</p>  <p>Dien het geneesmiddel toe</p> 	<ul style="list-style-type: none">• Kies een injectieplaats op de bovenste of middelste buikstreek met voldoende zacht of los onderhuids weefsel, die niet onlangs al gebruikt is. Kies periodiek een andere injectieplaats.• Desinfecteer de injectieplaats met een alcoholdoekje. Injecteer NIET op plekken met onderhuids spier- of bindweefsel of op plekken die onderhevig zijn aan wrijving of druk (bijv. door een riem of tailleband van kleding).• Trek het kapje van de naald af (B). Pak met één hand een huidplooi op de plek van de injectie. Breng de naald in een hoek van 90° in en laat dan de huid los.• Injecteer de gehele inhoud van de spuit door de zuiger langzaam en gestaag in te drukken en trek de naald dan onder dezelfde hoek van 90° weer uit de huid. <p>Injectie in een slagader of ader moet absoluut worden vermeden.</p>
--	---

Stap 4 - gooi de naald en de voorgevulde spuit weg

Naaldhoes		<ul style="list-style-type: none"> Activeer het veiligheidsscherm met een vinger/duim of vlak oppervlak onmiddellijk na het terugtrekken van de naald. Blijf duwen totdat het de naaldpunt volledig bedekt en op zijn plaats klikt. Een hoorbare en voelbare “klik” verifieert een vergrendelde positie. Controleer of de veiligheidshuls volledig is aangesloten. Plaats de gebruikte spuit na gebruik met beschermde naald in een geschikte naaldencontainer. <p>Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.</p>
Duim activatie	Oppervlak activatie	
