

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

CAMCEVI 42 mg suspenzija za injekciju s produljenim oslobađanjem

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna napunjena štrcaljka sa suspenzijom za injekciju s produljenim oslobađanjem sadrži leuprorelinmesilat u količini koja odgovara 42 mg leuprorelina.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Suspenzija za injekciju s produljenim oslobađanjem.

Napunjena štrcaljka s bjelkastom do blijedožutom, viskoznom i opalescentnom suspenzijom.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Lijek CAMCEVI indiciran je za liječenje hormonski ovisnog uznapredovalog raka prostate i za liječenje visokorizičnog lokaliziranog i lokalno uznapredovalog hormonski ovisnog raka prostate u kombinaciji s radioterapijom.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli bolesnici s rakom prostate

Lijek CAMCEVI mora se primjenjivati pod nadzorom liječnika s odgovarajućim iskustvom u praćenju terapijskog odgovora.

Lijek CAMCEVI 42 mg primjenjuje se kao jedna supkutana injekcija svakih šest mjeseci. Injektirana suspenzija stvara čvrsti depo lijeka koji omogućuje kontinuirano oslobađanje leuprorelina tijekom šestomjesečnog razdoblja.

U pravilu, terapija uznapredovalog raka prostate leuprorelinom podrazumijeva dugoročno liječenje te se ne smije prekidati kada dođe do remisije ili poboljšanja.

Leuprorelin se može primjenjivati kao neoadjuvantna ili adjuvantna terapija u kombinaciji s radioterapijom kod visokorizičnog lokaliziranog i lokalno uznapredovalog raka prostate.

Odgovor na liječenje leuprorelinom potrebno je pratiti pomoću kliničkih parametara i mjerenjem razina prostata specifičnog antigena (PSA) u serumu. Klinička ispitivanja su pokazala da tijekom prva 3 dana liječenja u većine bolesnika koji se nisu podvrgnuli orhidektomiji dolazi do povećanja razina testosterona, a nakon toga unutar 3 do 4 tjedna dolazi do smanjenja razina testosterona na vrijednosti ispod razina medikamentne kastracije. Nakon što su postignute, kastracijske razine testosterona održane su sve dok traje terapija leuprorelinom (<1 % slučajeva probojnog porasta razine testosterona iznad kastracijske granice). Ukoliko se odgovor bolesnika čini suboptimalan, treba potvrditi jesu li razine testosterona u serumu dosegnule kastracijske razine odnosno zadržale se na njima.

U bolesnika s metastatskim rakom prostate rezistentnim na kastraciju koji nisu kirurški kastrirani i primaju agoniste hormona koji oslobađa gonadotropine (engl. *gonadotropin-releasing hormone*, GnHR), kao što je leuprorelin, i koji su prikladni za liječenje inhibitorima biosinteze androgena ili inhibitorima androgenih receptora, liječenje agonistom GnRH-a može se nastaviti.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega/jetre

Nisu provedena klinička ispitivanja u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost leuprorelina u djece u dobi od 0 do 18 godina nisu ustanovljene (vidjeti dio 4.3). Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Lijek CAMCEVI trebaju supkutano primijeniti isključivo zdravstveni radnici koji poznaju te postupke. Upute za primjenu lijeka vidjeti u dijelu 6.6.

Intraarterijsku odnosno intravensku primjenu treba strogo izbjegavati.

Kao i kod drugih lijekova koji se primjenjuju supkutanom injekcijom, mjesto primjene injekcije treba periodično mijenjati.

4.3 Kontraindikacije

Lijek CAMCEVI kontraindiciran je u žena i pedijatrijskih bolesnika.

Preosjetljivost na djelatnu tvar, na druge agoniste GnRH-a ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Bolesnici koji su se prethodno podvrgnuli orhidektomiji (kao ni drugi agonisti GnRH-a, leuprorelin primijenjen nakon kirurške kastracije ne dovodi do dodatnog smanjenja razina testosterona u serumu).

Kao monoterapija u bolesnika s rakom prostate koji imaju kompresiju kralježnične moždine ili dokazane metastaze u kralježnici (vidjeti dio 4.4).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Terapija deprivacije androgena može dovesti do produljenja QT intervala

U bolesnika s anamnezom čimbenika rizika za produljenje QT intervala i u bolesnika koji istodobno primaju lijekove koji mogu dovesti do produljenja QT intervala (vidjeti dio 4.5) liječnici trebaju procijeniti omjer koristi i rizika, uključujući potencijal za pojavu *torsade de pointes*, prije početka primjene leuprorelina. Treba razmotriti periodično praćenje elektrokardiograma i elektrolita.

Kardiovaskularne bolesti

Prijavljen je povećan rizik od pojave infarkta miokarda, iznenadne srčane smrti i moždanog udara povezan s primjenom agonista GnRH-a u muškaraca. Na temelju prijavljenih omjera izgleda (engl. *odds ratios*) čini se da je taj rizik nizak te ga je potrebno pažljivo procijeniti zajedno s kardiovaskularnim čimbenicima rizika prilikom odabira liječenja za bolesnike s rakom prostate. Bolesnike koji primaju agoniste GnRH-a treba pratiti radi moguće pojave

simptoma i znakova koji ukazuju na razvoj kardiovaskularne bolesti te ih liječiti sukladno postojećoj kliničkoj praksi.

Prolazno povećanje razina testosterona

Leuprorelin, kao i drugi agonisti GnRH-a, uzrokuje prolazno povećanje koncentracija testosterona, dihidrotestosterona i kisele fosfataze u serumu tijekom prvog tjedna liječenja. Bolesnici mogu doživjeti pogoršanje simptoma ili pojavu novih simptoma, uključujući bol u kostima, neuropatiju, hematuriju ili opstrukciju uretera ili izlaznog dijela mokraćnog mjehura (vidjeti dio 4.8). Ovi se simptomi obično povuku nastavkom terapije.

Treba razmotriti dodatnu primjenu odgovarajućeg antiandrogena s kojim bi se započelo 3 dana prije terapije leuprorelinom i nastavilo tijekom prvih dva do tri tjedna liječenja. Zabilježeno je da takva primjena sprječava posljedice početnog povećanja razine testosterona u serumu.

Nakon kirurške kastracije, leuprorelin ne dovodi do dodatnog smanjenja razina testosterona u serumu bolesnika.

Gustoća kostiju

U medicinskoj literaturi zabilježeno je smanjenje gustoće kostiju u muškaraca koji su se podvrgnuli orhidektomiji ili koji su liječeni agonistima GnRH-a (vidjeti dio 4.8).

Terapija antiandrogenima značajno povećava rizik od prijeloma zbog osteoporoze. Dostupni su samo ograničeni podaci o ovom problemu. Prijelomi zbog osteoporoze primijećeni su u 5 % bolesnika nakon 22 mjeseca farmakološke terapije deprivacije androgena te u 4 % bolesnika nakon 5 do 10 godina liječenja. Rizik od prijeloma zbog osteoporoze općenito je veći od rizika od patoloških prijeloma.

Osim dugoročnog manjka testosterona, starija životna dob, pušenje i konzumacija alkoholnih pića, pretilost i nedovoljna tjelesna aktivnost mogu utjecati na razvoj osteoporoze.

Apopleksija hipofize

Tijekom razdoblja praćenja nakon stavljanja lijeka u promet, rijetki slučajevi apopleksije hipofize (kliničkog sindroma koji je posljedica infarkta hipofize) zabilježeni su nakon primjene agonista GnRH-a, a većina slučajeva se javila unutar 2 tjedna od primjene prve doze, od kojih su neki zabilježeni unutar prvih sat vremena. U ovim slučajevima apopleksija hipofize prezentirala se kao iznenadna glavobolja, povraćanje, promjene vida, oftalmoplegija, promjena mentalnog stanja, a ponekad i kardiovaskularni kolaps. Potrebna je hitna medicinska pomoć.

Hiperglikemija i dijabetes

Hiperglikemija i povećan rizik od pojave dijabetesa prijavljeni su u muškaraca koji primaju agoniste GnRH-a. Hiperglikemija može predstavljati pojavu dijabetesa melitusa ili pogoršanje kontrole glikemije u bolesnika s dijabetesom. Razinu glukoze u krvi i/ili glikoziliranog hemoglobina (HbA1c) potrebno je periodički pratiti u bolesnika koji primaju agoniste GnRH te ih liječiti sukladno postojećoj praksi za liječenje hiperglikemije ili dijabetesa.

Konvulzije

Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeni su slučajevi konvulzija u bolesnika koji su primali leuprorelin, uz prisutnost ili odsutnost predisponirajućih čimbenika u anamnezi (vidjeti dio 4.8). Konvulzije treba liječiti sukladno postojećoj kliničkoj praksi.

Idiopatska intrakranijalna hipertenzija

Idiopatska intrakranijalna hipertenzija (pseudotumor cerebri) prijavljena je u bolesnika koji su primali leuprorelin. Bolesnike treba upozoriti na znakove i simptome idiopatske intrakranijalne hipertenzije, uključujući tešku ili rekurentnu glavobolju, smetnje vida i tinitus. Ako dođe do pojave idiopatske intrakranijalne hipertenzije, treba razmotriti prekid primjene leuprorelina.

Ostali događaji

Kod primjene agonista GnRH-a prijavljeni su slučajevi opstrukcije uretera i kompresije kralježnične moždine, koja može doprinijeti paralizi sa smrtonosnim komplikacijama ili bez njih. Ako se pojavi kompresija kralježnične moždine ili oštećenje funkcije bubrega, treba primijeniti standardne mjere liječenja navedenih komplikacija.

Bolesnike s metastazama na kralješcima i/ili mozgu, kao i bolesnike s opstrukcijom mokraćnih putova, treba pažljivo nadzirati tijekom prvih nekoliko tjedana primjene terapije.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja farmakokinetičkih interakcija između lijekova. Nisu prijavljene interakcije leuprorelina s drugim lijekovima.

Budući da liječenje deprivacijom androgena može dovesti do produljenja QT intervala, treba pažljivo procijeniti istodobnu primjenu leuprorelina s lijekovima koji mogu produljiti QT interval ili koji mogu izazvati *torsade de pointes* kao što su antiaritmici iz skupine IA (npr. kinidin, dizopiramid) ili skupine III (npr. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), metadon, moksifloksacin, antipsihotici itd. (vidjeti dio 4.4).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Lijek CAMCEVI je kontraindiciran u žena.

Na temelju rezultata dobivenih na životinjama i mehanizmu djelovanja, leuprorelin može dovesti do poremećaja plodnosti u muškaraca reproduktivnog potencijala (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Lijekovi koji sadrže leuprorelin malo utječu na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Primjena ovog lijeka može izazvati umor, omaglicu i smetnje vida (vidjeti dio 4.8). Bolesnicima treba savjetovati da ne upravljaju vozilima ni strojevima u slučaju pojave navedenih nuspojava.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Nuspojave zabilježene kod primjene lijekova koji sadrže leuprorelin uglavnom su posljedica specifičnog farmakološkog djelovanja leuprorelina, tj. povećanja i smanjenja razina određenih hormona. Najčešće prijavljene nuspojave su navale vrućine, mučnina, malaksalost i umor te prolazna lokalna iritacija na mjestu primjene injekcije. Navale vrućine blagog ili umjerenog intenziteta javljaju se u približno 58 % bolesnika.

Tablični prikaz nuspojava

Sljedeće nuspojave prijavljene su u kliničkim ispitivanjima lijekova koji sadrže leuprorelin namijenjenih za primjenu injekcijom u bolesnika s uznapredovalim karcinomom prostate. Nuspojave su razvrstane prema učestalosti na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i

<1/10), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$) i vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 1: Nuspojave prijavljene za lijekove koji sadrže leuprorelin za primjenu injekcijom

Infekcije i infestacije	
često	nazofaringitis
manje često	infekcija mokraćnih puteva, lokalna kožna infekcija
Poremećaji krvi i limfnog sustava	
često	hematološke promjene, anemija
Poremećaji metabolizma i prehrane	
manje često	pogoršanje dijabetesa melitusa
Psihijatrijski poremećaji	
manje često	abnormalni snovi, depresija, smanjen libido
Poremećaji živčanog sustava	
manje često	omaglica, glavobolja, hipoestezija, nesаница, poremećaj osjeta okusa, poremećaj osjeta mirisa, vrtoglavica
rijetko	abnormalni nevoljni pokreti
nepoznato	idiopatska intrakranijalna hipertenzija (pseudotumor cerebri) (vidjeti dio 4.4)
Srčani poremećaji	
manje često	produljenje QT intervala (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5), infarkt miokarda (vidjeti dio 4.4)
Krvožilni poremećaji	
vrlo često	navale vrućine
manje često	hipertenzija, hipotenzija
rijetko	sinkopa, kolaps
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	
manje često	rinoreja, dispneja
nepoznato	intersticijska bolest pluća
Poremećaji probavnog sustava	
često	mučnina, proljev, gastroenteritis/kolitis
manje često	zatvor, suhoća usta, dispepsija, povraćanje
rijetko	flatulencija, podrigivanje
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
vrlo često	ekhimoze, eritem
često	svrbež, noćno znojenje
manje često	hladan, ljepljivi znoj, pojačano znojenje
rijetko	alopecija, izbijanje kožnih promjena
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	
često	artralgija, bol u udovima, mialgija, tresavice, slabost
manje često	bol u leđima, grčevi mišića
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	
često	smanjena učestalost mokrenja, otežano mokrenje, dizurija, nokturija, oligurija
manje često	spazam mokraćnog mjehura, hematurija, povećana učestalost mokrenja, zadržavanje urina

Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	
često	osjetljivost dojki, atrofija testisa, bol u testisima, neplodnost, hipertrofija dojki, erektilna disfunkcija, smanjenje veličine penisa
manje često	ginekomastija, impotencija, poremećaj testisa
rijetko	bol u dojčkama
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
vrlo često	umor, osjećaj pečenja na mjestu primjene injekcije, parestezija na mjestu primjene injekcije
često	malaksalost, bol na mjestu primjene injekcije, stvaranje modrice na mjestu primjene injekcije, osjećaj bockanja na mjestu primjene injekcije
manje često	svrbež na mjestu primjene injekcije, otvrdnuće na mjestu primjene injekcije, letargija, bol, pireksija
rijetko	ulceracija na mjestu primjene injekcije
vrlo rijetko	nekroza na mjestu primjene injekcije
Pretrage	
često	povišena razina kreatin fosfokinaze u krvi, produljeno vrijeme koagulacije
manje često	povišena razina alanin aminotransferaze, povišeni trigliceridi u krvi, produljeno protrombinsko vrijeme, povećana tjelesna težina

Opis odabranih nuspojava

Ostale nuspojave koje su općenito prijavljene kod liječenja leuprorelinom uključuju periferni edem, plućnu emboliju, palpitacije, mialgiju, promijenjen kožni osjet, mišićnu slabost, zimicu, osip, amneziju i poremećaj vida. Mišićna atrofija primijećena je kod dugoročne primjene lijekova iz ove skupine. Infarkt postojećeg adenoma hipofize prijavljen je rijetko nakon primjene i kratkodjelujućih i dugodjelujućih agonista GnRH-a. Prijavljeni su rijetki slučajevi trombocitopenije i leukopenije. Prijavljene su promjene podnošenja glukoze.

Prijavljene su konvulzije nakon primjene analoga agonista GnRH-a (vidjeti dio 4.4).

Lokalne nuspojave prijavljene nakon primjene injekcije lijekova koji sadrže leuprorelin slične su lokalnim nuspojavama povezanim sa sličnim supkutano primijenjenim lijekovima. Općenito gledajući, ove lokalne nuspojave nakon primjene supkutane injekcije su blage i opisane kao kratkotrajne.

Anafilaktične/anafilaktoidne reakcije prijavljene su rijetko nakon primjene analoga agonista GnRH-a.

Promjene gustoće kostiju

U medicinskoj literaturi zabilježeno je smanjenje gustoće kostiju u muškaraca koji su se podvrgnuli orhidektomiji ili koji su liječeni analogom GnRH-a. Može se očekivati da bi dugoročno liječenje leuprorelinom moglo dovesti do povećanja znakova osteoporoze. U vezi s povećanim rizikom od prijeloma zbog osteoporoze vidjeti dio 4.4.

Pogoršanje znakova i simptoma bolesti

Liječenje leuprorelinom može dovesti do pogoršanja znakova i simptoma bolesti tijekom prvih nekoliko tjedana primjene. Ako dođe do pogoršanja stanja kao što su metastaze na kralješcima i/ili opstrukcija mokraćnih putova ili hematurija, mogu se javiti neurološki problemi, kao što je slabost i/ili parestezija donjih ekstremiteta ili pogoršanje urinarnih simptoma.

Kliničko iskustvo s lokalnom kožnom podnošljivošću lijeka CAMCEVI

Lokalna kožna podnošljivost lijeka CAMCEVI ispitana je u glavnom ispitivanju FP01C-13-001 u četiri aspekta: svrbež, eritem, osjećaj pečenja i osjećaj bockanja. Od 137 ispitanika koju su primali supkutane injekcije lijeka CAMCEVI, u većine ispitanika nije zabilježena ili je zabilježena blaga iritacija kože nakon injekcije. Općenito gledajući, prijavljene lokalizirane nuspojave bile su blage do umjerene i povukle su se.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Leuprorelin nema potencijal za zlouporabu, a namjerno predoziranje nije vjerojatno. Nisu prijavljeni slučajevi zlouporabe ili predoziranja u kliničkoj praksi s leuprorelinom, ali u slučaju da dođe do prekomjernog izlaganja, preporučuje se promatranje i simptomatsko suportivno liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: endokrina terapija, analozi hormona koji oslobađa gonadotropine; ATK oznaka: L02AE02

Mehanizam djelovanja

Leuprorelinmesilat je sintetički nonapeptidni agonist prirodnog GnRH-a koji, kada se primjenjuje neprekidno, inhibira lučenje gonadotropina iz hipofize i suprimira steroidogenezu u testisima muškaraca. Taj je učinak reverzibilan nakon prekida terapije lijekom. Međutim, agonist ima veću potentnost od prirodnog hormona i vrijeme do oporavka razina testosterona može varirati među bolesnicima.

Farmakodinamički učinci

Primjena leuprorelina dovodi do početnog povećanja cirkulirajućih razina luteinizirajućeg hormona (LH) i folikulostimulirajućeg hormona (FSH), što dovodi do prolaznog povećanja razina gonadnih steroida, testosterona i dihidrotestosterona u muškaraca. Kontinuirana primjena leuprorelina dovodi do smanjenja LH i FSH. U muškaraca, razina testosterona se smanjuje do ispod kastracijske granice (≤ 50 ng/dl).

Nakon primjene prve doze leuprorelina došlo je do prolaznog povećanja srednje vrijednosti koncentracija testosterona u serumu, a potom pada na razine ispod kastracijske granice (≤ 50 ng/dl) unutar 3 do 4 tjedna te su održane ispod kastracijske granice tijekom šestomjesečne primjene lijeka (Slika 1 u nastavku).

Dugoročna ispitivanja leuprorelina pokazala su da kontinuirana terapija održava razinu testosterona ispod kastracijske razine do sedam godina i, pretpostavlja se, neograničeno.

Veličina tumora nije izravno mjerena tijekom programa kliničkih ispitivanja, ali je zabilježen neizravan pozitivan odgovor tumora, koji se pokazao u 97 %-tnom smanjenju srednje vrijednosti PSA za leuprorelin.

U randomiziranom kliničkom ispitivanju faze III koje je uključivalo 970 bolesnika s lokalno uznapredovalim rakom prostate (uglavnom bolesnici s rakom prostate T2c-T4 i neki bolesnici s rakom prostate T1c do T2b koji su imali patološku zahvaćenost regionalnih limfnih čvorova), od kojih su 483 bolesnika raspoređena za liječenje kratkoročnom supresijom androgena (6 mjeseci) u kombinaciji s radioterapijom, a 487 bolesnika je raspoređeno za dugoročnu terapiju (3 godine), analiza neinferiornosti uspoređivala je kratkoročno s dugoročnim istodobnim liječenjem i adjuvantnim hormonskim liječenjem agonistom GnRH-a (triptorelin ili goserelin). Ukupni mortalitet nakon 5 godina iznosio je 19,0 % za skupinu koja je primala kratkoročno liječenje i 15,2 % za skupinu koja je primala dugoročno liječenje. Zabilježeni omjer hazarda (engl. *hazard ratio*, HR) iznosi 1,42 uz gornji jednostrani interval pouzdanosti 95,71 % CI od 1,79 ili obostrani 95,71 % CI od 1,09; 1,85 ($p=0,65$ za neinferiornost), dokazuje da kombinacija radioterapije i 6 mjeseci terapije deprivacije androgena postiže inferiorno preživljenje u usporedbi s radioterapijom i 3 godine terapije deprivacije androgena. Ukupno preživljenje nakon 5 godina dugoročnog liječenja iznosi 84,8 %, a nakon kratkoročnog liječenja 81,0 %. Ukupna kvaliteta života procijenjena pomoću upitnika QLQ-C30 nije se značajno razlikovala između ove dvije skupine ($p=0,37$). U rezultatima prevladava populacija bolesnika s lokalno uznapredovalim tumorima.

Dokaz za opravdanost upotrebe u indikaciji visokorizičnog lokaliziranog raka prostate temelji se na objavljenim ispitivanjima kombiniranja radioterapije s analogima GnRH-a, uključujući leuprorelin. Analizirani su klinički podaci iz pet objavljenih ispitivanja (EORTC 22863, RTOG 85-31, RTOG 92-02, RTOG 8610, i D'Amico i sur., JAMA, 2004.) i sva pokazuju korist od kombiniranja analoga GnRH-a s radioterapijom. U objavljenim ispitivanjima nije bila moguća jasna diferencijacija odgovarajućih ispitivanih populacija za indikacije lokalno uznapredovalog raka prostate i visokorizičnog lokaliziranog raka prostate.

Klinički podaci pokazuju da je liječenje radioterapijom nakon koje slijedi 3 godine terapije deprivacije androgena poželjnije nego radioterapija nakon koje slijedi 6 mjeseci terapije deprivacije androgena.

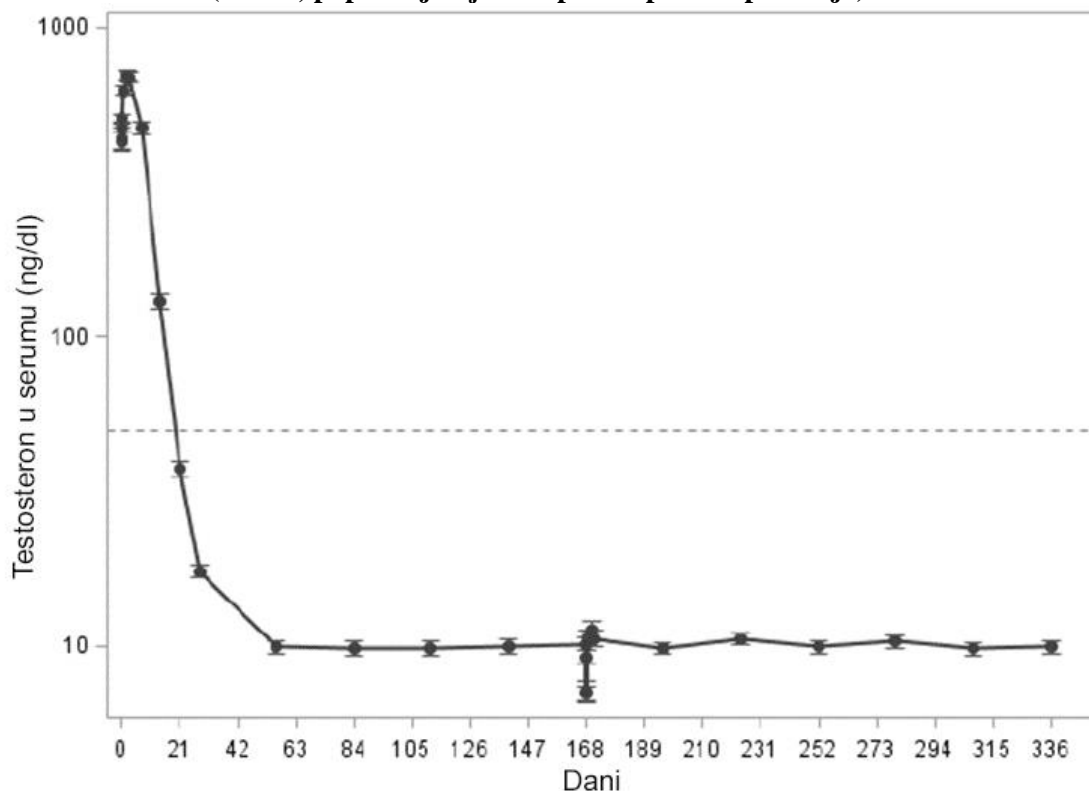
Preporučeno trajanje terapije deprivacije androgena u medicinskim smjernicama za bolesnike s rakom prostate stadija T3-T4 liječenog radioterapijom je 2 do 3 godine.

Kliničko iskustvo s djelotvornošću lijeka CAMCEVI

Multicentrično, otvoreno, 48-tjedno ispitivanje faze III s jednom skupinom, u kojem se ispitala primjena leuprorelina u 137 muškaraca s visokorizičnim lokaliziranim i lokalno uznapredovalim rakom prostate kojima je bila potrebna terapija deprivacije androgena. Djelotvornost lijeka (dvije doze primijenjene u razmaku od 24 tjedna) procijenjena je prema postotku ispitanika s koncentracijama testosterona u serumu suprimiranim do razine kastracijske granice, učinku na razine LH-a u serumu kao mjeri kontrole razina testosterona i učinku na razine PSA u serumu.

Postotak bolesnika s razinama testosterona u serumu ispod kastracijske granice (≤ 50 ng/dl) do 28. dana iznosio je 98,5 % (135 od 137 bolesnika; populacija s namjerom liječenja), odnosno 99,2 % (123 od 124 ispitanika; populacija liječena prema planu ispitivanja) (Slika 1).

Slika 1: Srednja vrijednost koncentracije testosterona u serumu tijekom vremena s lijekom CAMCEVI (n=124; populacija liječena prema planu ispitivanja)



Isprekidana crta označava kastracijsku razinu (50 ng/dl) testosterona u serumu.

Srednje vrijednosti LH-a u serumu bile su značajno smanjene nakon prve injekcije, a taj učinak se održao do kraja ispitivanja (smanjenje od 98 % u odnosu na početne vrijednosti [336. dan]). Veličina tumora nije izravno mjerena u ovom ispitivanju, ali može se pretpostaviti neizravan pozitivan odgovor tumora na leuprorelin, na što ukazuje značajno smanjenje srednjih vrijednosti razina PSA tijekom vremena nakon injekcije lijeka (početna srednja vrijednost od 70 ng/ml smanjila se na minimalnu srednju vrijednost od 2,6 ng/ml [populacija liječena prema planu ispitivanja] 168. dan).

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja s referentnim lijekom koji sadrži leuprorelin u svim podskupinama pedijatrijske populacije za karcinom prostate (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

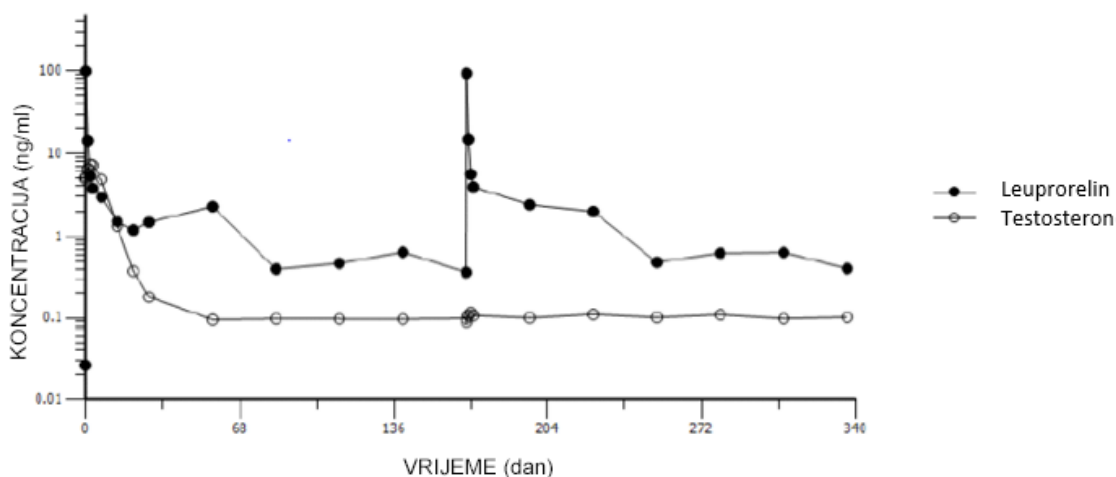
Apsorpcija

Nakon prve i druge doze leuprorelina zabilježeno je početno brzo povećanje koncentracije leuprorelina u serumu, nakon čega je uslijedilo brzo smanjenje tijekom prva tri dana nakon doze: nakon početne faze „skoka“ u kojoj su srednje vrijednosti koncentracije leuprorelina u serumu iznosile 99,7 i 93,7 ng/ml nakon približno 3,7 odnosno 3,8 sati od primjene doze, srednje vrijednosti leuprorelina u serumu bile su relativno konstantne tijekom svakog 24-tjednog intervala doziranja, pri čemu se leuprorelin kontinuirano oslobađao do trećeg dana nakon doziranja s održanim stabilnim koncentracijama u serumu (faza „platoa“) tijekom 24-tjednog intervala doziranja (približno 6 mjeseci) (srednja vrijednost koncentracije: od 0,37 do 2,97 ng/ml). Nema naznaka značajne akumulacije uz ponavljane doze leuprorelina u 24-tjednim intervalima.

Nakon početnog akutnog povećanja koncentracija leuprorelina nakon primjene lijeka CAMCEVI slijedi brzo smanjenje do razina u stanju dinamičke ravnoteže.

Farmakokinetički/farmakodinamički (prema razini testosterona u serumu) profili leuprorelina u odnosu na razinu testosterona u serumu zabilježeni nakon prve injekcije lijeka CAMCEVI (prva doza) i nakon 24 tjedna (druga doza) prikazani su na Slici 2 (ispitivanje FP01C-13-001; dio II).

Slika 2: Farmakokinetički/farmakodinamički odgovor na lijek CAMCEVI



Distribucija

Srednja vrijednost volumena distribucije leuprorelina u stanju dinamičke ravnoteže nakon primjene intravenskog bolusa u zdravih dobrovoljaca muškog spola iznosila je 27 litara. *In vitro* vezivanje za proteine u ljudskoj plazmi kretalo se od 43 % do 49 %.

Metabolizam

Nisu provedena ispitivanja metabolizma za leuprorelin.

Eliminacija

U zdravih dobrovoljaca muškog spola bolus od 1 mg leuprorelina primijenjen intravenskim putem pokazao je da je srednja vrijednost sistemskog klirensa bila 8,34 l/h, s terminalnim poluvijekom eliminacije od približno 3 sata temeljeno na modelu dva odjeljka.

Nisu provedena ispitivanja izlučivanja za leuprorelin.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinička ispitivanja leuprorelina pokazala su učinke na reproduktivni sustav u oba spola, što je bilo očekivano s obzirom na njegova poznata farmakološka svojstva. Pokazalo se da su navedeni učinci bili reverzibilni nakon prekida liječenja i odgovarajućeg razdoblja oporavka. Leuprorelin nije pokazao teratogeni učinak. Embriotoksičnost/letalnost primijećena je u kunića, sukladno farmakološkim učincima leuprorelina na reproduktivni sustav.

Dosljedno s agonističkim učincima leuprorelina na GnRH, hiperplazija i adenom primijećeni su u prednjem režnju hipofize u štakora.

Ispitivanja karcinogenosti provedena su na štakorima i miševima u trajanju od 24 mjeseca. U štakora je primijećeno povećanje apopleksije hipofize povezano s dozom nakon supkutane primjene doza u rasponu od 0,6 do 4 mg/kg/dan. U miševa nije primijećen takav učinak.

Leuprorelin nije bio mutagen u nizu *in vitro* i *in vivo* testova.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Poli(D,L-laktid)
N-metilpirolidon

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Jedno pakiranje sadrži:

1 napunjenu štrcaljku (kopolimer cikloolefina, zatvorenu brombutilnim elastomernim sivim zatvaračem vrha štrcaljke, s klipom i hvatištem za prste), 1 iglu (18 G, veličine 5/8 inča) i 1 Point-Lok štitnik za iglu.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

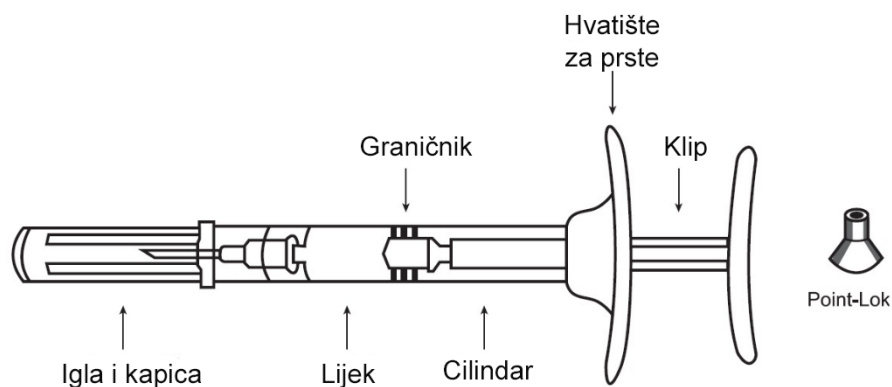
Dosljedno slijedite upute kako biste pravilno pripremili lijek CAMCEVI prije primjene.

Važno: Prije uporabe pričekajte da lijek CAMCEVI dosegne sobnu temperaturu (od 15 °C do 25 °C). Preporučuje se uporaba rukavica tijekom primjene.

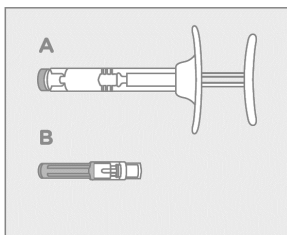
Lijek CAMCEVI sadrži:

- Jedan blister s:
 - jednom sterilnom napunjenom štrcaljkom;
 - jednom sterilnom iglom.
- Jedan Point-Lok štitnik za iglu (nesterilan).

Sastavljena napunjena štrcaljka, uključujući Point-Lok štitnik:



1. korak - Priprema lijeka:

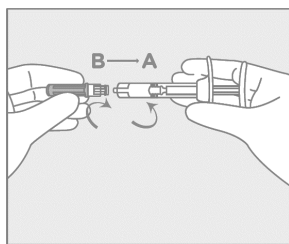


Ostavite da dosegne sobnu temperaturu i pregledajte sadržaj

- Izvadite lijek CAMCEVI iz hladnjaka.
- Prije uporabe pričekajte da lijek CAMCEVI dosegne sobnu temperaturu (od 15 °C do 25 °C). Za to je potrebno oko 15 do 20 minuta.
- Na ravnoj, čistoj i suhoj površini otvorite kutiju i izvadite CAMCEVI napunjenu štrcaljku (A) i iglu zaštićenu kapicom (B) iz blistera. Pregledajte sav sadržaj pakiranja. Nemojte koristiti lijek ako je bilo koji dio sadržaja pakiranja oštećen.
- Stavite Point-Lok štitnik za iglu, koji se isporučuje s lijekom CAMCEVI, na sigurnu ravnu površinu.
- Provjerite rok valjanosti na štrcaljki. Nemojte koristiti lijek ako je rok valjanosti istekao.
- Vizualno pregledajte lijek prije uporabe. Napunjena štrcaljka treba sadržavati bjelkastu do bljedožutu viskoznu i opalescentnu suspenziju. Nemojte koristiti lijek ako primijetite strane čestice u cilindru štrcaljke.


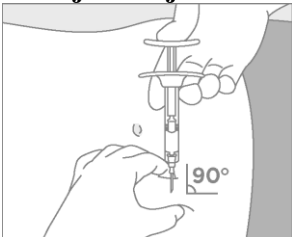
2. korak - Sastavljanje igle:

Pričvrstite iglu

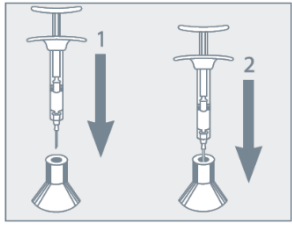


- Skinite sivi zatvarač vrha sa štrcaljke (A).
- Zakretanjem odvojite prozirnu kapicu od donje strane igle (B).
- Pričvrstite iglu (B) na kraj štrcaljke (A) tako što ćete je gurnuti i okrenuti dok se čvrsto ne spoji. Nemojte pretjerano zavrtati iglu i skinuti navoj kako ne bi došlo do potencijalnog loma i curenja lijeka. Propisno odložite CAMCEVI napunjenu štrcaljku u otpad ako pretjerano zavrtnje dovede do loma štrcaljke.

3. korak - Postupak primjene:

<p>Pripremite mjesto za primjenu injekcije</p>  <p>Primijenite lijek</p> 	<ul style="list-style-type: none">• Za primjenu injekcije odaberite mjesto na gornjem ili srednjem dijelu abdomena s dovoljnom količinom mekog ili labavog potkožnog tkiva, a koje nije nedavno korišteno za injekciju. Mjesto za primjenu injekcije treba periodično mijenjati.• Tupferom natopljenim alkoholom očistite mjesto za primjenu injekcije. NEMOJTE primjenjivati injekcije u područja s tvrdim ili fibroznim potkožnim tkivom ili mjesta koja bi mogla biti izložena trljanju ili pritisku (npr. remenom ili pojasom).• Skinite plavu kapicu s igle (B). Jednom rukom uhvatite u nabor kožu oko mjesta namijenjenog za primjenu injekcije. Umetnite iglu pod kutom od 90°, a zatim pustite kožni nabor.• Ubrizgajte sav sadržaj štrcaljke polaganim i ravnomjernim pritiskom, a zatim izvadite iglu pod istim kutom od 90° koji ste koristili za umetanje. <p>Intraarterijsku ili intravensku primjenu treba strogo izbjegavati.</p>
---	---

4. korak - Odlaganje igle i štrcaljke u otpad

<p>Štitnik za iglu</p> 	<ul style="list-style-type: none">• Nemojte skidati iglu sa štrcaljke. Upotrijebite priloženi Point-Lok štitnik da spriječite ubode iglom.• Čim završite s korištenjem igle, lagano umetnite izloženu iglu u otvor na vrhu Point-Lok štitnika.• Gurnite iglu u otvor na vrhu Point-Lok štitnika sve dok ne bude čvrsto umetnuta. Na taj način vrh igle će biti zatvoren i igla blokirana čvrsto u štitniku.• Nakon uporabe iskoristenu iglu sa štitnikom za iglu odložite u odgovarajući spremnik za oštre predmete. <p>Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.</p>
---	---

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/22/1647/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 24. svibnja 2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

Accord Healthcare Polska Sp. z.o.o.
Ul. Lutomiarska 50
95-200, Pabianice
Poljska

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

CAMCEVI 42 mg suspenzija za injekciju s produljenim oslobađanjem
leuprorelin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka sadrži leuprorelinmesilat u količini koja odgovara 42 mg leuprorelina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: poli(D,L-laktid) i N-metilpirolidon. Za dodatne informacije pogledajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Suspenzija za injekciju s produljenim oslobađanjem

Pakiranje sadrži:

- jednu napunjenu štrcaljku
- jednu iglu
- jedan štitnik za iglu

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Samo za jednokratnu uporabu.

Primjenjuje se svakih 6 mjeseci.

Supkutana primjena.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/22/1647/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Camcevi

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER SA ŠTRCALJKOM

1. NAZIV LIJEKA

CAMCEVI 42 mg suspenzija za injekciju s produljenim oslobađanjem
leuprorelin
s.c.

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

accord

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA ZA ŠTRCALJKU

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

CAMCEVI 42 mg suspenzija za injekciju s produljenim oslobađanjem
leuprorelin
s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Supkutana primjena.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

CAMCEVI 42 mg suspenzija za injekciju s produljenim oslobađanjem leuprorelin

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je CAMCEVI i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati CAMCEVI
3. Kako primjenjivati CAMCEVI
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati CAMCEVI
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je CAMCEVI i za što se koristi

Djelatna tvar lijeka CAMCEVI je leuprorelin, koji je agonist GnRH-a (sintetički oblik prirodnog hormona koji se naziva hormon koji oslobađa gonadotropine) i djeluje na isti način kao i prirodni hormon kako bi snizio razinu spolnog hormona testosterona u tijelu.

Rak prostate osjetljiv je na hormone kao što je testosteron, te smanjenje razina testosterona pomaže u kontroliranju rasta raka.

CAMCEVI se koristi za liječenje odraslih muškaraca koji imaju:

- hormonski ovisan metastatski rak prostate i
- visokorizični nemetastatski hormonski ovisan rak prostate, u kombinaciji s radioterapijom.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati CAMCEVI

NEMOJTE primjenjivati CAMCEVI:

- ako ste osoba **ženskog spola ili dijete mlađe od 18 godina;**
- ako ste **alergični** na leuprorelin ili na slične lijekove koji utječu na Vaše spolne hormone (agonisti GnRH-a); liječnik će Vam pomoći da ih prepoznate ako je potrebno;
- ako ste alergični na neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.);
- nakon **kirurškog uklanjanja testisa**. Ovaj Vam lijek ne može pomoći u dodatnom snižavanju razina testosterona ako su Vam testisi uklonjeni;
- kao jedini oblik liječenja ako patite od **simptoma povezanih s pritiskom na kralježničnu moždinu ili tumorom na kralježnici**. U tom slučaju CAMCEVI se može koristiti samo u kombinaciji s drugim lijekovima za rak prostate.

Upozorenja i mjere opreza

Potražite hitnu liječničku pomoć ako Vam se jave:

- iznenadna glavobolja;
- povraćanje;
- gubitak vida ili dvoslike;

- gubitak sposobnosti pokretanja mišića u oku ili oko oka;
- promijenjeno mentalno stanje;
- rani simptomi zatajenja srca uključujući
 - o umor
 - o oticanje gležnjeva;
 - o pojačana potreba za mokrenjem noću;
 - o ozbiljniji simptomi kao što je ubrzano disanje, bol u prsima i nesvjestica.

To mogu biti znakovi stanja koje se zove apopleksija hipofize (žlijezda smještena na bazi mozga), a dovodi do krvarenja unutar hipofize ili smanjenja njene opskrbe krvlju. Apopleksija hipofize može nastati zbog tumora hipofize, a u rijetkim slučajevima može se javiti nakon početka liječenja. U većini slučajeva javlja se unutar dva tjedna od prve doze, a u nekim slučajevima unutar prvih sat vremena.

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete CAMCEVI ako

- Vam se jave kardiovaskularni znakovi i simptomi kao što su brzi kaotični otkucaji srca. Ovi ubrzani otkucaji srca mogu dovesti do nesvjestice ili napadaja;
- imate problema s poremećajima srca ili krvnih žila, uključujući probleme sa srčanim ritmom (aritmija) ili ako uzimate lijekove za takve poremećaje. Rizik od takvih problema sa srčanim ritmom može se povećati tijekom primanja lijeka CAMCEVI. Liječnik će možda trebati pratiti rad Vašeg srca pomoću elektrokardiograma (EKG);
- imate rak prostate koji se proširio na kralježnicu ili mozak. Liječnik će Vas pobliže pratiti tijekom prvih nekoliko tjedana liječenja;
- patite od šećerne bolesti (visokih razina šećera u krvi). CAMCEVI može pogoršati postojeću šećernu bolest te stoga osobe sa šećernom bolešću trebaju češće praćenje razina šećera u krvi.

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri tijekom liječenja lijekom CAMCEVI ako

- doživite srčani udar. Simptomi uključuju bol u prsima, nedostatak zraka, omaglicu i znojenje;
- doživite moždani udar. Simptomi uključuju oduzetost jedne strane lica, nemogućnost podizanja ruku i nerazgovjetan govor;
- doživite prijelom kostiju. Liječenje lijekom CAMCEVI može povećati rizik od prijeloma zbog osteoporoze (smanjenja gustoće kostiju);
- doživite napadaj (konvulzije);
- primijetite porast razina šećera u krvi. Liječnik će Vam pratiti razine šećera u krvi tijekom liječenja;
- imate problema s otežanim mokrenjem. Može postojati blokada u mokraćnim putovima. Liječnik će Vas pažljivo pratiti tijekom prvih nekoliko tjedana liječenja;
- ako Vam se jave simptomi kompresije kralježnične moždine kao što su bol, utrnulost ili slabost u rukama, šakama, nogama ili stopalima. Liječnik će Vas pažljivo pratiti tijekom prvih nekoliko tjedana liječenja.

Problemi koji se mogu javiti tijekom prvih nekoliko tjedana liječenja

Tijekom prvih nekoliko tjedana liječenja obično dolazi do kratkoročnog povećanja razina muškog spolnog hormona testosterona u krvi. To može dovesti do privremenog pogoršanja simptoma povezanih s bolešću, kao i do pojave novih simptoma koje ranije možda niste imali. U to posebno spadaju:

- bol u kostima;
- problemi s mokrenjem, bol, utrnulost ili slabost u rukama, šakama, nogama ili stopalima ili gubitak kontrole nad mokrenjem ili pražnjenjem crijeva kao posljedica kompresije kralježnične moždine;
- krv u mokraći.

Ti se simptomi obično smanjuju tijekom liječenja. Ako se to ne dogodi, trebate se obratiti svom liječniku.

Možda ćete dobiti drugi lijek prije početka liječenja lijekom CAMCEVI koji će pomoći u snižavanju početnog povećanja razina testosterona u krvi. Taj ćete lijek možda uzimati tijekom nekoliko tjedana liječenja lijekom CAMCEVI.

Ako Vam CAMCEVI ne pomogne

Neki bolesnici imaju tumore koji nisu osjetljivi na niže razine testosterona. Obratite se svom liječniku ako mislite da je učinak lijeka CAMCEVI preslab.

Drugi lijekovi i CAMCEVI

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Lijek CAMCEVI može ometati djelovanje nekih lijekova koji se koriste za liječenje problema sa srčanim ritmom (npr. kinidin, prokainamid, amiodaron, sotalol, dofetilid i ibutilid) ili može povećati rizik od pojave problema sa srčanim ritmom kada se koristi s drugim lijekovima, kao što su metadon (koristi se za ublažavanje bolova i kao zamjena za heroin kod liječenja ovisnika o drogama), moksifloksacin (antibiotik) i antipsihotici koji se koriste za ozbiljne psihičke bolesti.

Trudnoća i dojenje

Ovaj lijek nije namijenjen ženama.

Upravljanje vozilima i strojevima

Umor, omaglica i smetnje vida mogu se javiti u osoba koje se liječe lijekom CAMCEVI. Ako Vam se jave bilo koje od tih nuspojava, nemojte upravljati vozilima, alatima ili strojevima.

3. Kako primjenjivati CAMCEVI

CAMCEVI ćete primiti u obliku jedne injekcije koja se primjenjuje pod kožu (supkutano), jednom svakih 6 mjeseci, a dat će Vam je liječnik ili medicinska sestra.

Ovaj lijek Vam smije dati samo liječnik ili medicinska sestra, koji će osigurati da je injekcija pravilno primijenjena pod kožu, a ne u venu.

Nakon ubrizgavanja lijek prelazi u čvrsto stanje, a zatim polako oslobađa leuprorelin u Vaše tijelo tijekom šestomjesečnog razdoblja.

U kombinaciji s radioterapijom

Ovaj se lijek može koristiti prije ili istovremeno s radioterapijom za visokorizični lokalizirani i lokalno uznapredovali rak prostate. Izraz „visokorizični lokalizirani“ znači da će se rak vjerojatno proširiti izvan prostate na obližnja tkiva i tako postati lokalno uznapredovali. Izraz „lokalno uznapredovali“ znači da se rak proširio izvan zdjelice na obližnja tkiva kao što su limfni čvorovi.

Praćenje Vašeg liječenja

Liječnik će pratiti Vaš odgovor na liječenje pomoću krvnih pretraga, uključujući prostata specifični antigen (PSA).

Ako primite više lijeka CAMCEVI nego što ste trebali

Budući da će Vam injekciju dati liječnik ili odgovarajuće obučeno osoblje, predoziranje nije vjerojatno. Ako slučajno primite previše lijeka, liječnik će Vas pratiti i dati Vam dodatno liječenje po potrebi.

Ako se zaboravi primijeniti doza lijeka CAMCEVI

Obratite se svom liječniku ako mislite da je Vaša šestomjesečna doza lijeka CAMCEVI zaboravljena.

Učinci nakon prekida liječenja lijekom CAMCEVI

U pravilu terapija raka prostate lijekom CAMCEVI podrazumijeva dugoročno liječenje. Stoga se terapija ne smije prerano prekinuti, čak i ako Vam se simptomi poboljšaju ili u potpunosti povuku. Ako se liječenje zaustavi prerano, simptomi Vam se mogu vratiti. Ne prekidajte liječenje prijevremeno bez prethodnog razgovora s Vašim liječnikom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. **Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Potražite hitnu liječničku pomoć ako Vam se jave:

- iznenadna glavobolja;
- povraćanje;
- gubitak vida ili dvoslike;
- gubitak sposobnosti pokretanja mišića u oku ili oko oka;
- promijenjeno mentalno stanje;
- rani simptomi zatajenja srca uključujući
 - o umor
 - o oticanje gležnjeva;
 - o pojačana potreba za mokrenjem noću;
 - o ozbiljniji simptomi kao što je ubrzano disanje, bol u prsima i nesvjestica.

To mogu biti znakovi stanja koje se zove apopleksija hipofize (žlijezda smještena na bazi mozga), a kod kojeg dolazi do krvarenja unutar hipofize ili smanjenja njene opskrbe krvlju. Apopleksija hipofize može nastati zbog tumora hipofize, a u rijetkim slučajevima može se javiti nakon početka liječenja. U većini slučajeva javlja se unutar dva tjedna od prve doze, a u nekim slučajevima unutar prvih sat vremena.

Početne nuspojave

Tijekom prvog tjedna liječenja obično dolazi do kratkoročnog povećanja razina muškog spolnog hormona testosterona u krvi. To može dovesti do privremenog pogoršanja simptoma povezanih s bolešću, kao i do pojave novih simptoma koje ranije možda niste imali. U to posebno spadaju:

- bol u kostima;
- problemi s mokrenjem, bol, utrnulost ili slabost u rukama, šakama, nogama ili stopalima ili gubitak kontrole nad mokrenjem ili pražnjenjem crijeva što mogu biti simptomi kompresije kralježnične moždine;
- krv u mokraći.

Liječnik Vam može dati dodatni lijek na početku liječenja radi ublažavanja nekih od ovih početnih nuspojava (također pogledajte dio 2 „Problemi koji se mogu javiti tijekom prvih nekoliko tjedana liječenja“).

Nuspojave na mjestu primjene injekcije

Nakon primjene injekcije mogu Vam se javiti sljedeće nuspojave oko mjesta primjene injekcije:

- blagi osjećaj pečenja i utrnulost neposredno nakon injekcije (vrlo često: može se javiti u više od 1 na 10 osoba)
- bol, stvaranje modrica i bockanje nakon injekcije (često: mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba)
- svrbež i otvrdnuće kože oko mjesta primjene injekcije (manje često: mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba)
- oštećenje ili osjetljivost kože na mjestu primjene injekcije (rijetko: mogu se javiti u manje od 1 na 1000 osoba)
- odumiranje tkiva na mjestu primjene injekcije (vrlo rijetko, može se javiti u manje od 1 na 10 000 osoba).

Ove su nuspojave blage i nisu dugotrajne. Javljaju se samo u vrijeme primjene injekcije. Ako primijetite bilo koju navedenu nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika.

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- navale vrućine
- stvaranje modrica i/ili crvenilo kože
- umor.

Česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba)

- simptomi obične prehlade (nazofaringitis)
- mučnina, proljev, upala želuca i crijeva (gastroenteritis/kolitis)
- svrbež
- noćno znojenje
- bol u zglobovima, bol u rukama i nogama, bolovi u mišićima
- potreba za češćim mokrenjem nego inače, uključujući tijekom noći, otežano mokrenje, bolno mokrenje, nedovoljno mokrenje ili rjeđa potreba za mokrenjem
- osjetljivost i/ili oticanje dojki, smanjivanje testisa, bol u testisima, neplodnost, erektilna disfunkcija, smanjenje veličine penisa
- epizode pojačanog drhtanja popraćene visokom vrućicom (tresavica), slabost, općenito loše stanje (nemoć)
- promjene u rezultatima laboratorijskih krvnih pretraga (produljeno vrijeme krvarenja, promjene vrijednosti krvnih nalaza, smanjen broj crvenih krvnih stanica / bijelih krvnih stanica).

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba)

- infekcija mokraćnih puteva, lokalna kožna infekcija
- pogoršanje šećerne bolesti
- abnormalni snovi, depresija, smanjen libido (spolni nagon)
- omaglica, glavobolja, djelomičan ili potpun gubitak osjeta u dijelu tijela, nesаница, promijenjen osjet okusa i/ili mirisa
- ošamućenost i gubitak ravnoteže (vrtoglavica),
- promjene rezultata na elektrokardiogramu (EKG) (produljenje QT intervala)
- srčani udar. Simptomi uključuju bol u prsištu, nedostatak zraka, omaglicu i znojenje
- visok ili nizak krvni tlak
- curenje iz nosa, nedostatak zraka
- zatvor, suhoća usta, probavne smetnje sa simptomima kao što su osjećaj punog želuca, bolovi u želucu, podrigivanje, mučnina, povraćanje, osjećaj žarenja u želucu (dispepsija), povraćanje
- osjećaj hladnog, ljepljivog znoja
- bol u leđima, grčevi u mišićima
- grčevi u mokraćnom mjehuru, krv u mokraći, prekomjerno aktivan mokraćni mjehur (potreba za mokrenjem prije nego što se mokraćni mjehur napuni), nemogućnost mokrenja
- povećane dojke, impotencija, problemi s testisima (npr. otečena, crvena ili topla mošnjа, bol ili nelagoda u području zdjelice)
- pospanost (letargija), bol i vrućica
- promjene u rezultatima laboratorijskih krvnih pretraga, povećanje tjelesne težine.

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 1000 osoba)

- nekontrolirani i nevoljni pokreti tijela
- nesvjestica, kolaps
- vjetrovi i podrigivanje
- ispadanje kose; bubuljice na koži
- bol u dojkama.

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- upala pluća (intersticijska bolest pluća)
- idiopatska intrakranijalna hipertenzija (povećan tlak u lubanji oko mozga za koji su karakteristični glavobolja, dvoslike i drugi vizualni simptomi te zvonjenje ili zujanje u jednom ili oba uha).

Sljedeće ozbiljne alergijske reakcije prijavljene su s lijekovima koji pripadaju istoj skupini lijekova kao i CAMCEVI

- otežano disanje ili omaglica (rijetko).

Sljedeće nuspojave prijavljene su s drugim lijekovima koji sadrže leuprorelin

- oticanje šaka i stopala (edem)
- simptomi plućne embolije (krvni ugrušak u krvnim žilama koje dovode krv u pluća), uključujući bol u prsima, nedostatak zraka, otežano disanje i iskašljavanje krvi
- primjetno ubrzani, snažni ili nepravilni otkucaji srca
- mišićna slabost
- zimica
- osip
- slabo pamćenje
- poremećaj vida
- propadanje mišića / gubitak mišićnog tkiva nakon dugotrajne primjene
- medicinsko stanje pod nazivom osteoporoza kod kojeg kosti postaju krhke i lomljive i stoga je prisutan povišen rizik od prijeloma kostiju.

Sljedeća nuspojava prijavljena je s lijekovima koji pripadaju istoj skupini lijekova kao i CAMCEVI

- napadaji.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljuvanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati CAMCEVI

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na vanjskom pakiranju iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Prije uporabe pričekajte da lijek CAMCEVI dosegne sobnu temperaturu (od 15 °C do 25 °C). Za to je potrebno oko 15 do 20 minuta.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što CAMCEVI sadrži

- Djelatna tvar je leuprorelin. Jedna napunjena štrcaljka sa suspenzijom za injekciju s produljenim oslobađanjem sadrži leuprorelinmesilat u količini koja odgovara 42 mg leuprorelina.
- Drugi sastojci su poli(D,L-laktid) i N-metilpirolidon.

Kako CAMCEVI izgleda i sadržaj pakiranja

CAMCEVI je suspenzija za injekciju s produljenim oslobađanjem. Napunjena štrcaljka sadrži bjelkastu do bljedožutu viskoznu i opalescentnu suspenziju.

CAMCEVI je dostupan u pakiranju koje sadrži:

1 napunjenu štrcaljku, 1 iglu i 1 Point-Lok štitnik za iglu.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

Accord Healthcare Polska Sp. z.o.o.
Ul. Lutomiarska 50
95-200, Pabianice
Poljska

<Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LX / MT / NL
/ NO / PT / PL / RO / SE / SI / SK / ES

Accord Healthcare S.L.U.
Tel: +34 93 301 00 64

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

Ova uputa je zadnji put revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

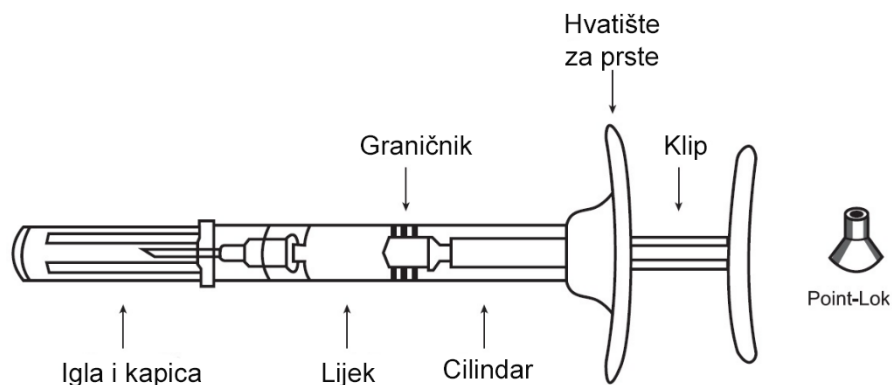
Dosljedno slijedite upute kako biste pravilno pripremili lijek CAMCEVI prije primjene.

Važno: Prije uporabe pričekajte da lijek CAMCEVI dosegne sobnu temperaturu (od 15 °C do 25 °C). Preporučuje se uporaba rukavica tijekom primjene.

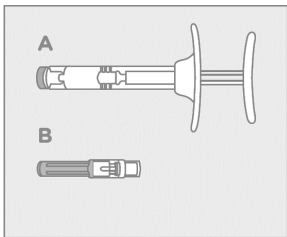
Lijek CAMCEVI sadrži:

- Jedan blister s:
 - jednom sterilnom napunjenom štrcaljkom;
 - jednom sterilnom iglom.
- Jedan Point-Lok štitnik za iglu (nesterilan).

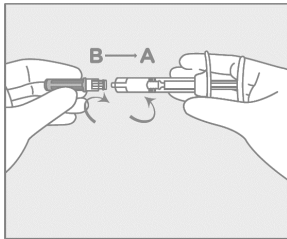
Sastavljena napunjena štrcaljka, uključujući Point-Lok štitnik:




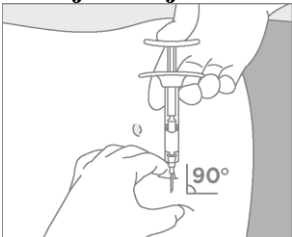
1. korak - Priprema lijeka:

	<p>Ostavite da dosegne sobnu temperaturu i pregledajte sadržaj</p> <ul style="list-style-type: none"> • Izvadite lijek CAMCEVI iz hladnjaka. • Prije uporabe pričekajte da lijek CAMCEVI dosegne sobnu temperaturu (od 15 °C do 25 °C). Za to je potrebno oko 15 do 20 minuta. • Na ravnoj, čistoj i suhoj površini otvorite kutiju i izvadite CAMCEVI napunjenu štrcaljku (A) i iglu zaštićenu kapicom (B) iz blistera. Pregledajte sav sadržaj pakiranja. Nemojte koristiti lijek ako je bilo koji dio sadržaja pakiranja oštećen. • Stavite Point-Lok štitnik za iglu, koji se isporučuje s lijekom CAMCEVI, na sigurnu ravnu površinu. • Provjerite rok valjanosti na štrcaljki. Nemojte koristiti lijek ako je rok valjanosti istekao. • Vizualno pregledajte lijek prije uporabe. Napunjena štrcaljka treba sadržavati bjelkastu do bljedožutu viskoznu i opalescentnu suspenziju. Nemojte koristiti lijek ako primijetite strane čestice u cilindru štrcaljke.
---	--

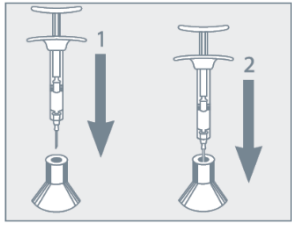
2. korak - Sastavljanje igle:

<p>Pričvrstite iglu</p> 	<ul style="list-style-type: none"> • Skinite sivi zatvarač vrha sa štrcaljke (A). • Zakretanjem odvojite prozirnu kapicu od donje strane igle (B). • Pričvrstite iglu (B) na kraj štrcaljke (A) tako što ćete je gurnuti i okrenuti dok se čvrsto ne spoji. Nemojte pretjerano zavrtati iglu i skinuti navoj kako ne bi došlo do potencijalnog loma i curenja lijeka. Propisno odložite CAMCEVI napunjenu štrcaljku u otpad ako pretjerano zavrtanje dovede do loma štrcaljke.
--	---

3. korak - Postupak primjene:

<p>Pripremite mjesto za primjenu injekcije</p>  <p>Primijenite lijek</p> 	<ul style="list-style-type: none">• Za primjenu injekcije odaberite mjesto na gornjem ili srednjem dijelu abdomena s dovoljnom količinom mekog ili labavog potkožnog tkiva, a koje nije nedavno korišteno za injekciju. Mjesto za primjenu injekcije treba periodično mijenjati.• Tupferom natopljenim alkoholom očistite mjesto za primjenu injekcije. NEMOJTE primjenjivati injekcije u područja s tvrdim ili fibroznim potkožnim tkivom ili mjesta koja bi mogla biti izložena trljanju ili pritisku (npr. remenom ili pojasom).• Skinite plavu kapicu s igle (B). Jednom rukom uhvatite u nabor kožu oko mjesta namijenjenog za primjenu injekcije. Umetnite iglu pod kutom od 90°, a zatim pustite kožni nabor.• Ubrizgajte sav sadržaj štrcaljke polaganim i ravnomjernim pritiskom, a zatim izvadite iglu pod istim kutom od 90° koji ste koristili za umetanje. <p>Intraarterijsku ili intravensku primjenu treba strogo izbjegavati.</p>
---	---

4. korak - Odlaganje igle i štrcaljke u otpad

<p>Štitnik za iglu</p> 	<ul style="list-style-type: none">• Nemojte skidati iglu sa štrcaljke. Upotrijebite priloženi Point-Lok štitnik da spriječite ubode iglom.• Čim završite s korištenjem igle, lagano umetnite izloženu iglu u otvor na vrhu Point-Lok štitnika.• Gurnite iglu u otvor na vrhu Point-Lok štitnika sve dok ne bude čvrsto umetnuta. Na taj način vrh igle će biti zatvoren i igla blokirana čvrsto u štitniku.• Nakon uporabe iskoristenu iglu sa štitnikom za iglu odložite u odgovarajući spremnik za oštre predmete. <p>Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.</p>
---	---