

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Pamorelin 22,5 mg injektiokuiva-aine ja liuotin, depotsuspensiota varten

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää triptoreliiniembonaattia vastaten 22,5 mg triptoreliinia.

Kun on lisätty 2 ml liuotinta, 1 ml valmista suspensiota sisältää 11,25 mg triptoreliinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine ja liuotin, depotsuspensiota varten.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Pamorelin 22,5 mg on tarkoitettu paikallisesti edenneen tai metastasoituneen hormoniriippuvaisen prostatasyövän hoitoon.

Pamorelin 22,5 mg on tarkoitettu suuren riskin paikallisen tai paikallisesti edenneen hormoniriippuvaisen prostatasyövän hoitoon yhdistelmänä sädehoidon kanssa. Ks. kohta 5.1.

Pamorelin 22,5 mg on tarkoitettu sentraalisen enneaikaisen murrosiän hoitoon vähintään 2-vuotiaille lapsille, kun se on alkanut tytöillä ennen 8 vuoden ikää ja pojilla ennen 10 vuoden ikää.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

Pamorelin 22,5 mg -valmisteen suositeltu annos on 22,5 mg triptoreliinia (yksi injektiopullo) joka kuudes kuukausi (24 viikkoa) yhtenä lihaksensisäisenä injektiona.

Kliiniset tiedot käytöstä samanaikaisesti sädehoidon kanssa ja sädehoidon jälkeen suuren riskin paikallisen tai paikallisesti edenneen hormoniriippuvaisen prostatasyövän hoitoon ovat osoittaneet, että sädehoito ja pitkäaikainen androgeenideprivaatiohoito sädehoidon jälkeen on parempi vaihtoehto kuin sädehoito ja lyhytaikainen androgeenideprivaatiohoito sädehoidon jälkeen. Ks. kohta 5.1. Sädehoitoa saavia suuren riskin paikallista tai paikallisesti edennyttä prostatasyöpää sairastavia potilaita koskevissa hoito-ohjeistoissa androgeenideprivaatiohoidon kestoksi suositellaan 2–3 vuotta.

Jos metastasoitunutta kastroaatioresistenttiä prostatasyöpää sairastavalle potilaalle ei ole tehty kirurgista kastroaatiota ja hän saa hoitoa GnRH-agonistilla (kuten triptoreliinilla) ja hoito abirateroniasetaatilla (androgeenin biosynteesin estäjä) tai entsalutamidilla (androgeenireseptorin toiminnan estäjä) soveltuu potilaalle, GnRH-agonistihoidon pitää jatkaa.

#### *Munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavat*

Annosta ei tarvitse muuttaa munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavilla.

#### *Pediatriset potilaat*

*Enneaikainen murrosikä (ennen 8 vuoden ikää tytöillä ja ennen 10 vuoden ikää pojilla)*

Lasten Pamorelin 22,5 mg -hoito on toteutettava sellaisen lastenendokrinologin, lastenlääkärin tai endokrinologin valvonnassa, jolla on kokemusta sentraalisen ennenaikaisen murrosiän hoidosta.

Hoito on lopetettava fysiologisessa murrosiässä pojilla ja tytöillä, ja sitä ei saa jatkaa tytöillä, joiden luusto on kypsynyt yli 12–13-vuotiaan tasolle. Saatavilla on vähän tietoja liittyen poikien hoidon optimaaliseen lopettamisajankohtaan luuston kypsymisen perusteella. On kuitenkin suositeltavaa lopettaa hoito pojilla, joiden luusto on kypsynyt 13–14-vuotiaan tasolle.

#### Antotapa

Kuten muidenkin injektiona annettujen lääkevalmisteiden kohdalla, injektiokohtaa tulee vaihdella määräajoin.

Kun lääke on saatettu käyttövalmiiksi, Pamorelin 22,5 mg on annettava lihakseen suhteellisen nopeana ja keskeytymättömänä injektiona, jotta vältetään mahdollinen neulan tukkeutuminen.

#### *Ennen lääkkeen käsittelyä tai antoa huomioon otettavat varotoimet*

Pamorelin 22,5 mg on tarkoitettu vain lihaksensisäiseen käyttöön.

Koska Pamorelin 22,5 mg on mikrorakeinen suspensio, tahatonta suonensisäistä injektiota tulee ehdottomasti välttää.

Pamorelin 22,5 mg täytyy antaa lääkärin valvonnassa.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys GnRH:lle, sen analogeille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille (ks. myös kohta 4.8).

Triptoreliinin käyttö on vasta-aiheista raskauden ja imetyksen aikana (ks. kohta 4.6).

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

GnRH-agonistien käyttö voi pienentää luuntiheyttä. Alustavien tutkimustulosten mukaan bisfosfonaatin käyttö samanaikaisesti GnRH-agonistin kanssa voi vähentää luukatoa miehillä. Erityinen varovaisuus on tarpeen, jos potilaalla on muita osteoporoosin riskitekijöitä (esim. krooninen alkoholin väärinkäyttö, tupakointi, pitkäaikaishoito luuntiheyttä pienentävillä lääkkeillä kuten epilepsialääkkeet tai kortikosteroidit, suvussa esiintyvä osteoporoosi, aliravitsemus).

Hoito GnRH-agonistilla voi harvinaisissa tapauksissa paljastaa aiemmin havaitsemattoman gonadotrooppisten solujen aivolisäkeadenooman. Näillä potilailla voi olla aivolisäkkeen apopleksia, jonka tyypillisiä oireita ovat äkillinen päänsärky, oksentelu, näköhäiriöt ja silmälihasten halvaus.

Potilailla, joita hoidetaan GnRH-agonisteilla, kuten triptoreliinillä, on olemassa suurentunut riski sairastua masennukseen (joka voi olla vakava). Potilaille pitää kertoa riskistä ja heidän tulee saada asianmukaista hoitoa, jos oireita ilmenee. Masennusta sairastavien potilaiden tilaa on seurattava tarkasti hoidon aikana.

Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä lihaksensisäisiä injektioita antikoagulantteja käyttäville potilaille injektiokohdan hematoomariskin vuoksi. Pamorelin 22,5 mg -valmisteen teho ja turvallisuus on osoitettu vain lihakseen annosteltaessa. Ihonalaista annostelua ei suositella.

Pamorelin 22,5 mg sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli se on olennaisesti natriumiton.

### Eturauhassyöpä

Triptoreliini, kuten muutkin GnRH-agonistit, aiheuttaa hoidon alussa ohimenevää seerumin testosteronipitoisuuksien kohoamista. Sen seurauksena voi yksittäisillä potilailla kehittyä tilapäisesti pahenevia prostatasyöpään liittyviä oireita ensimmäisten hoitoviikkojen aikana. Hoidon alussa tulisi harkita sopivan antiandrogeenilääkityksen lisäämistä hoitoon vähentämään seerumin testosteronipitoisuuden nousua ja kliinisten oireiden pahenemista.

Pienellä osalla potilaista voi esiintyä tilapäistä eturauhasyöpän merkkien ja oireiden pahenemista (tuumorilehahdusta) ja tilapäistä syöpään liittyvien kipujen lisääntymistä (metastaasikivut), mitä voidaan helpottaa oireenmukaisella hoidolla.

Yksittäisissä tapauksissa on havaittu selkäytimen kompressiota ja virtsateiden obstruktiota, kuten muitakin GnRH-agonisteja käytettäessä. Jos selkäytimen kompressiota tai munuaisten vajaatoimintaa ilmenee, tulisi aloittaa näiden komplikaatioiden tavanomainen hoito, ja äärimmäisissä tapauksissa harkita välitöntä orkiektomiaa (kirurgista kastratiota). Huolellinen seuranta on tarpeen ensimmäisten hoitoviikkojen aikana, erityisesti potilailla, joilla on nikaman etäpesäkkeitä ja vaarana saada selkäytimen kompressio ja potilailla, joilla on virtsateiden obstruktiota.

Kirurgisen kastration jälkeen triptoreliini ei enää alenna seerumin testosteronipitoisuutta. Kun testosteronin kastratiopitoisuudet on saavutettu ensimmäisen kuukauden lopulla, seerumin testosteronipitoisuudet pysyvät vakaina niin kauan kuin potilas saa injektion 6 kuukauden (24 viikon) välein. Hoidon tehoa voidaan seurata mittaamalla seerumin testosteronin ja prostataspesifisen antigeenin pitoisuuksia.

Pitkäaikaiseen androgeenin alhaiseen tasoon, joka on aikaansaatu joko molemminpuolisella orkiektomialla tai GnRH-analogien antamisella, liittyy luukadon lisääntymisen vaara ja se saattaa johtaa osteoporoosiin ja luunmurtumien lisääntymiseen.

Androgeenideprivaatiohoito voi pidentää QT-aikaa.

Potilailla, joilla on todettu QT-ajan pidentyminen tai sen riskitekijöitä, sekä potilailla jotka saavat samanaikaisesti QT-aikaa mahdollisesti pidentäviä lääkkeitä (katso kohta 4.5), lääkäreiden pitäisi arvioida hyöty-haitta-profiili ottaen huomioon kääntyvien kärkien takykardian mahdollisuus ennen kuin Pamorelin 22,5 mg -valmiste aloitetaan.

Lisäksi epidemiologisen näytön perusteella on havaittu, että androgeenejä alentavan hoidon aikana potilailla voi esiintyä metabolisia muutoksia (esim. glukoosi-intoleranssia) tai sydän- ja verisuonisairauksien vaara voi olla suurentunut. Prospektiivisissä tutkimuksissa ei kuitenkaan ole osoitettu GnRH-analogihoidon lisäävän kardiovaskulaarikuolleisuutta. Potilaita, joilla on merkittävä metabolisten tai kardiovaskulaarisairauksien vaara, pitäisi tutkia huolella ennen androgeenitasoa alentavaa hoitoa ja sen aikana.

Terapeuttisina annoksina triptoreliini jarruttaa aivolisäke-sukurauhasakselin toimintaa. Normaali toiminta palautuu yleensä kun hoito lopetetaan. Aivolisäkkeen ja sukurauhasten toiminnan testaaminen GnRH-analogihoidon aikana ja sen lopettamisen jälkeen voi antaa harhaanjohtavia tuloksia.

### Ennenaikainen murrosikä

Ennen eteneviä aivokasvaimia sairastavien lasten hoitamista on yksilölliset riskit ja hyödyt arvioitava huolellisesti.

Näennäisen ennenaikaisen murrosiän (sukupuolirauhasten tai lisämunuaisen kasvain tai hyperplasia) ja gonadotropiinista riippumattoman ennenaikaisen murrosiän (kivestoksikoosi, familiaalinen Leydigin solujen hyperplasia) mahdollisuus on poissuljettava.

Tytöillä hoitoa aloitettaessa tapahtuva munasarjojen stimulaatio ja sitä seuraava hoidosta johtuva estrogeenin vaikutuksen loppuminen voivat johtaa ensimmäisen kuukauden aikana lievään tai kohtalaiseen emätinverenvuotoon.

Hoito on pitkäkestoista ja se säädetään yksilöllisesti. Pamorelin 22,5 mg -valmiste on annosteltava niin tarkoin kuin mahdollista säännöllisin 6 kuukauden välein. Muutaman päivän ( $169 \pm 3$  päivää) poikkeuksellinen viive injektio päivässä ei vaikuta hoidon tuloksiin.

Hoidon lopettamisen jälkeen kehittyvät murrosiän tunnusmerkit.

Tietoja tulevasta hedelmällisyydestä on edelleen vähän, mutta näyttää siltä, että GnRH-hoito ei vaikuta tuleviin lisääntymistoimintoihin ja hedelmällisyyteen. Säännölliset kuukautiset alkavat useimmilla tytöillä keskimäärin yhden vuoden kuluttua hoidon loppumisesta.

Estrogeenisuppression vuoksi luun mineraalitiheys saattaa odotetusti vähentyä, kun GnRH-agonisteja käytetään sentraalisen ennenaikaisen murrosiän hoitoon. Hoidon lopettamisen jälkeen luumassa kuitenkin kertyy normaalisti eikä hoito näytä vaikuttavan luun huippumassaan myöhäisnuoruudessa.

Reisiluun pään epifysiolyysiä voidaan havaita GnRH-agonistihoidon lopettamisen jälkeen. Ehdotetun teorian mukaan GnRH-agonistihoidon aikaiset matalat estrogeenipitoisuudet heikentävät epifyysilevyä. Suurentunut kasvunopeus hoidon lopettamisen jälkeen puolestaan johtaa kasvulevyn siirtymään tarvittavan voiman pienemiseen.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Kun triptoreliinia annetaan samanaikaisesti sellaisten lääkkeiden kanssa, jotka vaikuttavat aivolisäkkeen gonadotropiinieritykseen, varovaisuutta on noudatettava ja potilaan hormonipitoisuuksien seuraamista suositellaan.

Koska androgeenideprivaatio voi pidentää QT-aikaa, Pamorelin 22,5 mg -valmisteen samanaikaista käyttöä lääkkeiden kanssa, jotka pidentävät QT-aikaa tai voivat aiheuttaa kääntyvien kärkien takykardiaa, kuten luokan IA (esim. kinidiini, disopyramidi) tai luokan III (esim. amiodaroni, sotaloli, dofetilidi, ibutilidi) rytmihäiriölääkkeet, metadoni, moksifloksasiini, antipsykootit, jne., pitäisi tarkoin arvioida (katso kohta 4.4).

#### Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Raskaus

Pamorelin 22,5 mg -valmiste on tarkoitettu käytettäväksi aikuisilla miehillä ja lapsilla. Triptoreliinin käytöstä raskaana olevilla naisilla on hyvin vähän tietoja. Pamorelin 22,5 mg ei ole tarkoitettu käytettäväksi naisilla.

Ennen Pamorelin 22,5 mg -valmisteen määräämistä on varmistettava, että potilas ei ole raskaana.

Triptoreliinia ei saa käyttää raskauden aikana, sillä raskaudenaikaiseen GnRH-agonistien käyttöön liittyy teoreettinen keskenmenon tai sikiön epämuodostumien riski. Potentiaalisesti hedelmälliset naiset on tutkittava ennen hoitoa huolellisesti raskauden mahdollisuuden poissulkemiseksi. Ei-hormonaalisia ehkäisykeinoja on käytettävä hoidon aikana kunnes kuukautiset alkavat uudelleen.

Eläinkokeissa on ilmennyt vaikutuksia lisääntymiskykyyn (ks. kohta 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta).

##### Imetys

Pamorelin 22,5 mg -valmistetta ei ole tarkoitettu käytettäväksi imettävillä naisilla.

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Ajokyky tai kyky käyttää koneita voi kuitenkin heikentyä, jos potilaalla esiintyy huimausta, uneliaisuutta tai näköhäiriöitä (nämä saattavat olla hoidosta aiheutuvia haittavaikutuksia tai johtua itse perustaudista).

#### 4.8 Haittavaikutukset

##### Yleinen siedettävyys miehillä

Koska paikallisesti edennyt tai metastasoitunut, hormoniriippuvaista prostatasyöpää sairastavat potilaat ovat yleensä iäkkäitä ja heillä on muita iäkkäällä väestöllä usein tavattuja sairauksia, yli 90 % kliinisiin tutkimuksiin osallistuneista potilaista ilmoitti haittatapahtumista. Kausaliteettia on usein vaikea arvioida. Samoin kuin muiden GnRH-agonistihoidojen tai kirurgisen kastration yhteydessä, tavallisimmat triptoreliinihoitoon liittyvät haittatapahtumat johtuvat sen odotetuista farmakologisista vaikutuksista. Näitä haittavaikutuksia ovat kuumat aallot ja libidon heikkeneminen. Lukuun ottamatta immunoallergisia reaktioita (harvinaisia) ja injektiokohdan reaktioita (< 5 %), kaikkien haittavaikutusten tiedetään liittyvän testosteronipitoisuuksien muutoksiin.

Seuraavia ainakin mahdollisesti triptoreliinihoitoon liittyviä haittavaikutuksia on raportoitu. Useimpien näistä haitoista tiedetään liittyvän biokemialliseen tai kirurgiseen kastratioon.

Haittavaikutusten yleisyys on luokiteltu seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ); yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

<b>Elinjärjestelmä</b>	<i>Hyvin yleinen</i>	<i>Yleinen</i>	<i>Melko harvinainen</i>	<i>Harvinainen</i>	<i>Markkinoille tulon jälkeen ilmoitetut haittavaikutukset</i> <i>Yleisyys tuntematon</i>
<i>Infektiot</i>				nenänielutulehdus	
<i>Veri ja imukudos</i>			trombosytoosi		
<i>Immuunijärjestelmä</i>		yliherkkyys		anafylaktinen reaktio	anafylaktinen sokki
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>			ruokahaluttomuus, diabetes mellitus, kihti, hyperlipidemia, lisääntynyt ruokahalu		
<i>Psyykkiset häiriöt</i>	heikentynyt libido	libidon menetys, masennus*, mielialan vaihtelut*	unettomuus, ärtyneisyys	sekavuustila, vähentynyt aktiivisuus, euforia	ahdistuneisuus
<i>Hermosto</i>	alaraajojen tuntohäiriöt	huimaus, päänsärky	tuntohäiriöt	muistin heikkeneminen	
<i>Silmät</i>			näön heikkeneminen	outo tunne silmässä, näköhäiriöt	
<i>Kuulo ja tasapainoelin</i>			tinnitus, vertigo		
<i>Sydän</i>			sydämentykytys		QT-ajan pidentyminen*

					(katso kohdat 4.4 ja 4.5)
<i>Verisuonisto</i>	kuumat aallot	kohonnut verenpaine		matala verenpaine	
<i>Hengityselimet rintakehä ja välikarsina</i>			hengenahdistus, nenäverenvuoto	ortopnea	
<i>Ruoansulatuselimistö</i>		suun kuivuus, pahoinvointi	mahakipu, ummetus, ripuli, oksentelu	vatsan turpoaminen, makuhäiriöt, ilmavaivat	
<i>Iho ja ihonalainen kudokset</i>	liikahikoilu		akne, alopesia, punoitus, kutina, ihottuma, nokkosrokko	rakkulat, purppura	angioneuroottinen edeema
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>	selkäkipu	tuki- ja liikuntaelinten kipu, raajakipu	nivelkipu, luukipu, lihaskouristus, lihasheikkous, lihaskipu	nivelten jäykkyys, nivelten turpoaminen, tuki- ja liikuntaelinten jäykkyys, osteoartriitti	
<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>			yöaikainen virtsaamistarve, virtsaumpi		virtsanpidätyskyvyttömyys
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>	erektiohäiriöt (myös ejakulaatiokyvyttömyys, ejakulaatiohäiriö)	lantiokipu	gynekomastia, rintojen kipeytyminen, kivesten surkastuminen, kivesten kipu		
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	voimattomuus	injektiokohdan reaktiot (myös punoitus, tulehdus ja kipu), turvotus	letargia, perifeerinen turvotus, kipu, jäykkyys, uneliaisuus	rintakipu, vaikeus seistä, influenssan tapaiset oireet, kuume	sairauden tunne
<i>Tutkimukset</i>		painonnousu	alaniiniaminotransferaasin nousu, aspartaattiaminotransferaasin nousu, veren kreatiinipitoisuuden nousu, verenpaineen nousu, veren ureapitoisuuden nousu, gammaglutamyylitransferaasin nousu, painonlasku	lisääntynyt alkalisen fosfataasin määrä veressä	

\*Esiintymistiheys perustuu kaikille GnRH-agonisteille yhteisen luokkavaikutuksen esiintymistiheyteen.

Triptoreliini aiheuttaa viikon kuluessa ensimmäisestä depotinjektiosta ohimenevää seerumin testosteronipitoisuuksien kohoamista. Tämä alussa tapahtuva testosteronipitoisuuden kohoaminen voi aiheuttaa pienellä osalla potilaista ( $\leq 5\%$ ) tilapäistä prostatasyövästä johtuvien oireiden pahenemista

(tuumorilehahdusta), joka ilmenee yleensä virtsaamiseen liittyvien oireiden lisääntymisenä (<2 %) ja metastaasikipuna (5 %), joita voidaan hoitaa oireenmukaisesti. Nämä oireet ovat ohimeneviä ja häviävät yleensä yhdessä tai kahdessa viikossa. Yksittäisillä potilailla on esiintynyt taudin oireiden pahenemista, joko virtsateiden obstruktiota tai etäpesäkkeiden aiheuttamaa selkäytimen kompressiota. Tämän vuoksi ensimmäisten hoitoviikkojen aikana on seurattava tarkkaan potilaita, joilla on etäpesäkkeitä selkärangassa ja/tai ylempien tai alempien virtsateiden obstruktiota (ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet).

GnRH-agonistien käyttöön prostatasyövän hoidossa voi liittyä lisääntynyt luukato, mikä voi johtaa osteoporoosiin ja lisätä luumurtumariskiä. Tämä voi aiheuttaa myös vääriä luumetastaasidiagnooseja.

Potilailla, jotka saavat pitkäaikaista GnRH-analogihoitoa yhdistelmänä sädehoidon kanssa, voi ilmetä enemmän haittavaikutuksia, jotka kohdistuvat pääasiassa ruoansulatuselimistöön ja liittyvät sädehoitoon.

#### Yleinen siedettävyys lapsilla (ks. kohta 4.4)

Haittavaikutusten yleisyys on luokiteltu seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ); yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ )

<i>Elinluokka</i>	<i>Hyvin yleiset hoitoon liittyvät haittavaikutukset</i>	<i>Yleiset hoitoon liittyvät haittavaikutukset</i>	<i>Melko harvinaiset hoitoon liittyvät haittavaikutukset</i>	<i>Myyntiluvat jälkeiset tiedot Yleisyys tuntematon</i>
<i>Silmät</i>			näön heikkeneminen	näköhäiriöt
<i>Ruoansulatuselimistö</i>		vatsakipu	oksentelu, ummetus, pahoinvointi	
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>		injektiokohdan reaktiot (mukaan lukien injektiokohdan kipu, injektiokohdan punoitus, ja injektiokohdan tulehdus)	sairauden tunne	
<i>Immuunijärjestelmä</i>		yliherkkyys		anafylaktinen shokki
<i>Tutkimukset</i>		painonnousu		kohonnut verenpaine, kohonnut veren prolaktiinipitoisuus
<i>Aineenvaihdunta ja ravitseminen</i>			lihavuus	
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>			niskakipu	lihaskipu
<i>Hermosto</i>		päänsärky		
<i>Psyykkiset häiriöt</i>			muuttunut mieliala	mielialanvaihte lutt, masennus, hermostuneisuus
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>	Emätinverenvuoto (mukaan lukien verenvuoto emättimestä, tyhjennysvuoto, kohdun verenvuoto, emätinerite, tiputteluvuoto emättimestä)		rintojen kipu	



<i>Elinluokka</i>	<i>Hyvin yleiset hoitoon liittyvät haittavaikutukset</i>	<i>Yleiset hoitoon liittyvät haittavaikutukset</i>	<i>Melko harvinaiset hoitoon liittyvät haittavaikutukset</i>	<i>Myyntiluvat jälkeiset tiedot Yleisyys tuntematon</i>
<i>Hengityselimet rintakehä ja välikarsina</i>			nenäverenvuoto	
<i>Iho ja ihonalainen kudokset</i>		akne	kutina, ihottuma, nokkosihottuma	angioneuroottinen edeema
<i>Verisuonisto</i>		kuumat aallot		hypertensio

### Yleistä

GnRH-analogihoidon yhteydessä on raportoitu lymfosyyttien määrän lisääntymistä. Tämä sekundaarinen lymfosytoosi liittyy ilmeisesti GnRH:n aiheuttamaan kastraatioon ja viittaa siihen, että sukuhormonit osallistuvat kateenkorvan involuutioon.

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

Pamorelin 22,5 mg -valmisteen farmaseuttiset ominaisuudet ja sen antotapa tekevät vahingossa tapahtuvan tai tahallisen yliannostuksen epätodennäköiseksi. Ihmisellä tapahtuneesta yliannostuksesta ei ole kokemusta. Eläintutkimusten perusteella näyttää siltä, että suuret annokset Pamorelin 22,5 mg -valmistetta eivät aiheuta muita vaikutuksia kuin hoidolliset vaikutukset sukuhormonien pitoisuuteen ja sukuelimiin. Jos yliannostusta tapahtuu, hoito on oireenmukaista.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Hormonit ja vastaavat valmisteet, gonadotropiinia vapauttavan hormonin kaltaiset yhdisteet

ATC-koodi: L02AE04

#### Vaikutusmekanismi ja farmakodynaamiset vaikutukset

GnRH-agonisti triptoreliini on voimakas gonadotropiinin erityksen estäjä, kun sitä annetaan jatkuvasti ja terapeuttisina annoksina. Eläimillä ja ihmisillä tehdyt tutkimukset osoittavat, että triptoreliinin annon jälkeen tapahtuu aluksi ohimenevä luteinisoivan hormonin (LH), follikkelia stimuloivan hormonin (FSH) ja testosteronin pitoisuuksien kohoaminen miehillä ja estradiolin pitoisuuksien kohoaminen naisilla..

Pitkäaikainen ja jatkuva triptoreliinin anto johtaa kuitenkin LH:n ja FSH:n erittymisen vähenemiseen ja kivesten ja munasarjojen steroidisynteesin tyrehtymiseen.

*Eturauhassyöpää sairastavat miehet*

Miehillä seerumin testosteronipitoisuudet alenevat samalle tasolle kuin kirurgisen kastration jälkeen noin 2–4 viikkoa hoidon aloittamisen jälkeen. Pamorelin 22,5 mg on tarkoitettu vapauttamaan 22,5 mg triptoreliinia kuuden kuukauden aikana. Kun testosteronin kastratiopitoisuudet on saavutettu ensimmäisen hoitokuukauden loppuun mennessä, ne pysyvät samalla tasolla niin kauan kun potilas saa injektionsa 24 viikon välein.

Tästä seuraa ulkoisten sukuelinten atrofia. Nämä vaikutukset ovat yleensä palautuvia, kun lääkkeen anto lopetetaan. Hoidon tehoa voidaan seurata mittaamalla seerumin testosteronipitoisuuksia ja prostataspesifistä antigeenia. Kuten kliinisissä tutkimuksissa osoitettiin, PSA oli alentunut 97 % (mediaani) kuuden kuukauden kuluttua Pamorelin 22,5 mg -injektiosta.

Eläimillä triptoreliinin anto esti joidenkin hormoniriippuvaisen prostatakasvainten kasvua kokeellisissa malleissa.

#### Kliininen teho ja turvallisuus eturauhassyövässä

Pamorelin 22,5 mg -valmisteen anto kahtena lihaksensisäisenä injektiona (12 kuukautta) edennyttä prostatasyöpää sairastaville alensi neljässä viikossa testosteronipitoisuudet kastratiotasolle 97,5 %:lla potilaista, ja pitoisuudet säilyivät kastratiotasolla 93 %:lla potilaista toisesta hoitokuukaudesta lähtien 12 kuukauden hoidon ajan.

Adrogeenideprivaatiohoidon ja sädehoidon yhdistelmän hyödyt verrattuna pelkkään sädehoitoon on osoitettu useissa paikallisesti edennyttä prostatasyöpää sairastavilla potilailla tehdyissä satunnaistetuissa pitkäaikaisissa tutkimuksissa (RTOG 85-31, RTOG 86-10, EORTC 22863, D'Amico ym., JAMA, 2008).

Vaiheen III satunnaistetussa kliinisessä tutkimuksessa (EORTC 22961) oli mukana 970 paikallisesti edennyttä prostatasyöpää (pääasiassa T2c–T4; joillakin potilailla oli T1c–T2b ja patologisia alueellisia imusolmuke-etäpesäkkeitä) sairastavaa potilasta, joista 483 satunnaistettiin saamaan lyhytkestoista (6 kuukautta) androgeenisuppressiohoitoa yhdistelmänä sädehoidon kanssa ja 487 satunnaistettiin pitkäkestoiseen (3 vuotta) hoitoon. Hoitojen vertailukelpoisuuden (non-inferiority) osoittavassa analyysissä lyhytkestoista hoitoa verrattiin pitkäkestoiseen hoitoon LHRH-agonistihoidon aikana ja jälkeen. LHRH-agonistihoido oli pääasiassa triptoreliinia (62,2 %) tai gosereliinia (30,1 %).

Viiden vuoden hoidon jälkeen kokonaiskuolleisuus oli lyhytkestoista hormonihoidoa saaneessa ryhmässä kaikkiaan 19,0 % ja pitkäkestoista hormonihoidoa saaneessa ryhmässä 15,2 %, jolloin suhteellinen riski oli 1,42 (ylempi yksitahoinen 95,71 %:n luottamusväli = 1,79 ja kaksitahoinen 95,71 %:n luottamusväli = [1,09, 1,85], vertailukelpoisuuden (non-inferiority) p-arvo = 0,65 ja hoitoryhmien välisen eron *post-hoc*-testin p-arvo = 0,0082. Viiden vuoden erityisesti prostatasyöpään liittyvä kuolleisuus oli lyhytkestoista hoitoa saaneessa ryhmässä 4,78 % ja pitkäkestoista hoitoa saaneessa ryhmässä 3,2 %, jolloin suhteellinen riski on 1,71 [95 %:n luottamusväli = [1,14–2,57], p-arvo = 0,002).

Yleisessä elämänlaadussa QLQ-C30-mittarilla mitattuna ei ollut merkitsevää eroa ryhmien välillä (P = 0,37).

Suuren riskin paikallista prostatasyöpää koskeva näyttö perustuu julkaistuihin tutkimuksiin, joissa sädehoitoa annettiin yhdistelmänä GnRH-analogien kanssa. Kliiniset tiedot on analysoitu viidestä julkaistusta tutkimuksesta (EORTC 22863, RTOG 85-31, RTOG 92-02, RTOG 86-10 ja D'Amico ym., JAMA, 2008), jotka kaikki osoittivat GnRH-analogien ja sädehoidon yhdistelmän hyödyn. Julkaistujen tutkimusten perusteella ei ollut mahdollista jakaa tutkimuspopulaatioita selkeästi paikallisesti levinyttä prostatasyöpää ja suuren riskin paikallista prostatasyöpää sairastaviin.

Kliinisissä tutkimuksissa on osoitettu, että metastasoitunutta kastratioresistenttiä prostatasyöpää sairastavat potilaat hyötyvät abirateroniasetaatin (androgeenin biosynteesin estäjä) tai entsalutamidin (androgeenireseptorin estäjä) lisäämisestä GnRH-analogihoitoon (kuten triptoreliinihoitoon).

### Kliininen teho ja turvallisuus lapsilla, joilla on ennenaikainen murrosikä

Kliinisessä ei-vertailevassa tutkimuksessa hoidettiin yhteensä kahdella lihakseen annetulla Pamorelin 22,5 mg -injektiolla 12 kuukauden (48 viikon) ajan 44 lasta (39 tyttöä ja 5 poikaa), joilla oli sentraalinen ennenaikainen murrosikä. Stimuloituneen LH-pitoisuuden madaltuminen esipubertaaliselle tasolle saavutettiin 95,5 % :lla tutkittavista 3. hoitokuukauteen mennessä, 93,2 % :lla 6. hoitokuukauteen mennessä ja 97,7 % :lla 12. hoitokuukauteen mennessä.

Seurauksena on sekundaaristen sukupuolisten tunnusmerkkien palautuminen tai vakiintuminen ja kiihtyneen luun kypsymisen ja kasvun hidastuminen.

Tytöillä hoidon alussa tapahtuva munasarjojen stimulaatio, jota seuraa hoidon aiheuttama estrogeenin vaikutuksen loppuminen, voi johtaa ensimmäisen kuukauden aikana lievään tai kohtalaiseen emätinverenvuotoon.

## **5.2 Farmakokineetiikka**

### Imeytyminen

Prostatasyöpää sairastaville potilaille annetun lihaksensisäisen Pamorelin 22,5 mg:n kerta-annoksen jälkeen  $t_{max}$  oli 3 (2-12) tuntia ja  $C_{max}$  (0-169 vrk) oli 40,0 (22,2-76,8) ng/ml.

Lapsilla, joilla on ennenaikainen murrosikä,  $t_{max}$  oli 4 (2-8) tuntia ja  $C_{max}$  (0-169 päivää) oli 39,9 (19,1-107,0) ng/ml.

Triptoreliini ei kertynyt elimistöön yli 12 kuukauden hoidon aikana

### Jakautuminen

Terveillä miehillä tehtyjen farmakokineettisten tutkimusten tulokset osoittavat, että suoneen annetun bolusannoksen jälkeen triptoreliini jakaantuu ja eliminoituu 3-tilamallin mukaisesti ja vastaavat puoliintumisaikat ovat noin 6 minuuttia, 45 minuuttia ja 3 tuntia.

Triptoreliinin vakaan tilan jakaantumistilavuus suoneen annetun 0,5 mg triptoreliini-injektion jälkeen on noin 30 l terveillä miespuolisilla vapaaehtoisilla. Koska ei ole näyttöä siitä, että triptoreliini kliinisesti merkityksellisinä pitoisuuksina sitoutuu plasman proteiineihin, sitoutumispaikasta syrjäytymisestä johtuvat yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa ovat epätodennäköisiä.

### Metabolia

Triptoreliinin metaboliitteja ei ole määritetty ihmisillä. Ihmisillä tehdyt farmakokineettiset tutkimukset viittaavat kuitenkin siihen, että C-terminaaliset fragmentit, joita syntyy kudoksissa tapahtuvan metabolian tuloksena, joko hajoavat kudoksessa täysin tai nopeasti edelleen plasmassa tai ne poistuvat munuaisten kautta.

### Eliminaatio

Triptoreliini eliminoituu sekä maksan että munuaisten kautta. Kun terveille miespuolisille vapaaehtoisille annettiin 0,5 mg triptoreliiniä laskimoon, 42 % annoksesta erittyi virtsaan muuttumattomana triptoreliininä. Maksan vajaatoimintaa sairastavilla määrä lisääntyi 62 % :iin. Koska kreatiiniinipuhdistuma ( $Cl_{creat}$ ) oli terveillä vapaaehtoisilla 150 ml/min ja vain 90 ml/min maksan vajaatoimintaa sairastavilla, maksa on ilmeisesti tärkein triptoreliinin eliminaatiopaikka. Näillä terveillä vapaaehtoisilla triptoreliinin todellinen terminaalinen puoliintumisaika oli 2,8 tuntia ja maksan ja munuaisten kautta tapahtuvasta triptoreliinin eliminaatiosta muodostuva kokonaispuhdistuma oli 212 ml/min.

### Muut erityisryhmät

Kun kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa ( $Cl_{creat}$  40 ml/min) sairastaville annettiin 0,5 mg triptoreliiniä laskimoon, sen puoliintumisaika oli 6,7 tuntia. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa

sairastavilla ( $Cl_{\text{creat}}$  8,9 ml/min) puoliintumisaika oli 7,81 tuntia ja maksan vajaatoimintaa sairastavilla ( $Cl_{\text{creat}}$  89,9 ml/min) 7,65 tuntia.

Iän ja rodun vaikutusta triptoreliinin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu järjestelmällisesti. Tutkimuksessa, joka tehtiin nuorilla 20–22-vuotiailla terveillä miespuolisilla vapaaehtoisilla, joilla oli korkea kreatiniinipuhdistuma (noin 150 ml/min), farmakokineettiset tulokset osoittivat, että triptoreliini eliminoitui nuorilla kaksi kertaa nopeammin. Tämä liittyy siihen, että triptoreliinipuhdistuma on suhteessa kreatiniinin kokonaispuhdistumaan, jonka tiedetään vähenevän iän myötä.

Koska triptoreliinin turvallisuusmarginaali on laaja ja koska Pamorelin 22,5 mg on hitaasti lääkeainetta vapauttava lääkemuoto, annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on munuaisten tai maksan vajaatoiminta.

#### Farmakokinetiikan ja farmakodynamiikan suhde

Triptoreliinin farmakokinetiikan ja farmakodynamiikan suhdetta ei voi arvioida suoraviivaisesti, koska se on epälineaarinen ja ajasta riippuvainen. Kun triptoreliiniä annetaan akuutisti henkilöille, jotka eivät ole saaneet sitä aikaisemmin, se aiheuttaa annoksesta riippuvan LH:n ja FSH:n vasteen suurenemisen.

Kun triptoreliiniä annetaan depotmuodossa, se stimuloi LH:n ja FSH:n eritystä ensimmäisinä päivinä annon jälkeen, minkä seurauksena testosteronin erityks stimuloiduu. Kuten eri hyötyosuustutkimusten tulokset osoittavat, testosteronin maksimaalinen erityks saavutetaan noin 4 päivän kuluttua (ekvivalentti  $C_{\text{max}}$ ) riippumatta triptoreliinin vapautumisnopeudesta. Tämä alun vaste ei ole pysyvä jatkuvasta triptoreliinille altistumisesta huolimatta, vaan testosteronitasot alenevat progressiivisesti. Tässäkin tapauksessa triptoreliinin määrä voi vaihdella huomattavasti ilman että sillä on vaikutusta testosteronin pitoisuuksiin.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Triptoreliinin toksisuus ekstragenitaalisissa elimissä on vähäinen.

Todetut vaikutukset olivat pääasiassa seurausta triptoreliinin farmakologisten vaikutusten voimistumisesta.

Kliinisesti relevanteilla annoksilla tehdyissä kroonisen toksisuuden tutkimuksissa triptoreliini aiheutti makroskooppisia ja mikroskooppisia muutoksia miespuolisten rottien, koirien ja apinoiden sukuelimissä. Niiden katsottiin johtuvan lääkeaineen farmakologisesta vaikutuksesta johtuvasta sukuelinten toiminnan vähenemisestä. Muutokset palautuivat osittain toipumisen aikana. Kun rotilla annettiin ihon alle 10 mikrog/kg tiheyden 6–15 päivinä, triptoreliinillä ei ollut sikiötoksisia, teratogeenisiä tai muita vaikutuksia jälkeläisten kehitykseen (F1 sukupolvi) tai niiden lisääntymiskykyyn. Annettaessa 100 mikrog/kg nähtiin emojen painon alenemista ja sikiömäärän vähenemistä.

Triptoreliini ei ole mutageeninen *in vitro* tai *in vivo*. Hiirillä ei ole todettu syöpää aiheuttavaa vaikutusta triptoreliinin annoksilla ad 6000 mikrog/kg 18 kuukauden hoidon jälkeen. Rotilla tehdyssä 23 kuukauden karsinogeenisuustutkimuksessa lähes 100 %:lla eläimistä ilmeni kaikilla annoksilla hyvänlaatuisia aivolisäketuumoreita, jotka johtivat ennenaikaiseen kuolemaan. Aivolisäkekasvainten ilmenemisen lisääntyminen rotilla on yleinen GnRH-agonistihoidon liittyvä vaikutus. Tämän kliinistä merkitystä ei tiedetä.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Injektiokuiva-aine:

poly (d,l-laktidi-koglykolidi)

mannitoli  
karmelloosinatrium  
polysorbaatti 80

Liutin:

injektionesteisiin käytettävä vesi

## 6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

## 6.3 Kesto aika

3 vuotta

Valmis suspensio on käytettävä heti.

Mikrobiologiselta kannalta käyttövalmiiksi saatettu suspensio tulisi käyttää välittömästi. Jos tuotetta ei käytetä heti, ovat säilytysaika ja olosuhteet ennen käyttöä käyttäjän vastuulla, eikä säilytyksen tulisi normaalisti ylittää 24 tuntia 2–8 °C:ssa.

## 6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

## 6.5 Pakkaustyytit ja pakkaus koot

6 ml (tyypin I lasia) injektio pullo, jossa on bromobutyyliporkki ja alumiininen repäisysuojus. Ampulli (tyypin I lasia), jossa on 2 ml steriiliä liuotinta suspensiota varten.

Pakkaus:

1 injektio pullo, 1 ampulli ja 1 läpipainopakkaus, jossa on 1 injektio ruisku ja 2 injektio neula.

## 6.6 Erityiset varoitimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Suspensio injektio ta varten on saatettava käyttövalmiiksi käyttäen aseptista tekniikkaa ja vain ampullissa olevaa liuotinta.

Tässä ja pakkausselosteessa olevia valmistusohjeita pitää noudattaa tarkasti.

Liutin vedetään ruiskuun käyttäen pakkauksessa olevaa injektiosuspension valmistamiseen tarkoitettua neulaa (20 gaugen neula, jossa ei ole suojalaitetta) ja siirretään injektio kuiva-aineen sisältävään injektio pulloon. Suspensio valmistetaan heiluttamalla injektio pulloa varovasti puolelta toiselle, kunnes saadaan tasainen, maitomainen suspensio. Älä käännä injektio pulloa ylösalaisin.

On tärkeää tarkistaa, ettei injektio pullo sisällä sekoittumatonta kuiva-ainetta. Valmistettu suspensio vedetään sitten takaisin ruiskuun kääntämättä injektio pulloa ylösalaisin. Suspension käyttövalmiiksi saattamiseen käytetty neula vaihdetaan injektio neulaan (20 gaugen neula, jossa on suojalaite) ja annetaan injektio.

Koska valmiste on suspensio, injektio on annettava välittömästi käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen saostumisen välttämiseksi.

Vain kertakäyttöön.

Käytetyt neulat, mahdollisesti käyttämättä jäänyt suspensio tai muu jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

#### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Institut Produits Synthèse (IPSEN) AB  
Kista Science Tower  
Färögatan 33  
SE-164 51 Kista  
Ruotsi

#### **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

25532

#### **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

09.10.2009 / 9.10.2014

#### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

28.6.2017