

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Pamorelin 3,75 mg injektiokuiva-aine ja liuotin, depotsuspensiota varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää triptoreliiniembonaattia vastaten 3,75 mg triptoreliinia. Kun on lisätty 2 ml liuotinta, 1 ml valmista suspensiota sisältää 1,875 mg triptoreliinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine ja liuotin, depotsuspensiota varten.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Prostatasyöpä

Pamorelin 3,75 mg on tarkoitettu paikallisesti edenneen tai metastasoituneen hormoniriippuvaisen prostatasyövän hoitoon.

Pamorelin 3,75 mg on tarkoitettu suuren riskin paikallisen tai paikallisesti edenneen hormoniriippuvaisen prostatasyövän hoitoon yhdistelmänä sädehoidon kanssa. Ks. kohta 5.1.

Rintasyöpä

Hormonireseptoriposiitivisen varhaisvaiheen rintasyövän liittämissä hoitoon yhdessä tamoksifeenin tai aromataasimestäjänsä kanssa naisille, joilla sairauden uusiutumisen riski on suuri ja jotka varmistuvat premenopausaaliseksi solunsalpaajahoidon päättymisen jälkeen (ks. kohdat: 4.3, 4.4, 4.8 ja 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Prostatasyöpä

Pamorelin 3,75 mg:n suositeltu annos on 3,75 mg triptoreliinia (yksi injektiopullo) kerran kuussa (4 viikon välein) yhtenä ihonalaisena tai 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 koskeissa hoito-ohjeistoissa androgeenideprivaatiohoidon kestoksi suositellaan 2–3 vuotta.

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

Rintasyöpä

Pamorelin 3,75 mg:n suositeltu annos on 3,75 mg triptoreliinia (yksi injektiopullo) kerran kuussa (4 viikon välein) lihaksensisäisenä injektiona yhdessä tamoksifeenin tai aromataasineistäjän kanssa. Triptoreliinihoito aloitetaan solunsalpaajahoidon päättymisen jälkeen, kun premenopausaalinen status on varmistettu (ks. kohta 4.4).

Triptoreliinihoito on aloitettava vähintään 6–8 viikkoa ennen aromataasineistäjähoidon aloitusta. Potilaalle on annettava vähintään kaksi triptoreliini-injektiota (4 viikon välein) ennen kuin aromataasineistäjähoido aloitetaan.

Triptoreliinihoitoa ei saa keskeyttää aromataasineistäjähoidon aikana, jotta vältetään veren estrogeenipitoisuuden suureneminen uudelleen premenopausaalisilla naisilla.

Muuhun hormonihoitoon yhdistetyn liittänehoidon suositeltu kesto on enintään 5 vuotta.

Munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavat

Annosta ei tarvitse muuttaa munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavilla.

Pediatriset potilaat

Pamorelin 3,75 mg:n turvallisuutta ja tehoa ei ole selvitetty vastasyntyneillä, vauvaikäisillä, lapsilla eikä nuorilla. Tämän vuoksi Pamorelin 3,75 mg ei ole tarkoitettu käytettäväksi näihin ikäryhmiin kuuluville.

Antotapa

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

Ennen lääkkeen käsittelyä tai antoa huomioon otettavat varotoimet

Koska Pamorelin 3,75 mg on mikrorakeinen suspensio, tahatonta suonensisäistä injektiota tulee ehdottomasti välttää.

Pamorelin 3,75 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). Raskaus ja imetus.

Rintasyöpä premenopausaalisilla naisilla: aromataasineistäjähoidon aloitus ennen kuin triptoreliinihoidolla on saavutettu riittävä munasarjasuppressio (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

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.

Prostatasyöpä

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 eturauhassyövän löydösten ja oireiden pahenemista (ns. flare-ilmiö) 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 kastroatiota). Huolellinen seuranta on tarpeen ensimmäisten hoitoviikkojen aikana, erityisesti potilailla, joilla on nikaman etäpesäkkeitä ja vaarana saada selkäytimen kompressio ja potilailla, joilla on virtsatieobstruktiota.

Kirurgisen kastroation jälkeen triptoreliini ei enää alenna seerumin testosteronipitoisuutta. Kun testosteronin kastroatiopitoisuudet on saavutettu ensimmäisen kuukauden lopulla, seerumin testosteronipitoisuudet pysyvät vakaina niin kauan kuin potilas saa injektion kerran kuussa (4 viikon välein). Hoidon tehoa voidaan seurata mittaamalla seerumin testosteronin ja prostataspesifisen antigeenin pitoisuuksia.

Pitkäaikaisiin alhaisiin androgeenitasoihin, jotka 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), lääkärien pitäisi arvioida hyöty–haitta-profiili ottaen huomioon kääntyvien kärkien takykardian mahdollisuus ennen kuin Pamorelin-valmiste aloitetaan.

Lisäksi epidemiologisen näytön perusteella on havaittu, että androgeeneja 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. Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä lihaksensisäisiä injektioita antikoagulantteja käyttäville potilaille injektiokohdan hematoomariskin vuoksi.

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.

Pamorelin 3,75 mg sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli se on olennaisesti natriumiton.

Käyttö naisille

Ennen Pamorelin-valmisteen määräämistä on varmistettava, ettei potilas ole raskaana.

GnRH-agonistien käyttö voi pienentää luuntiheyttä keskimäärin 1 % kuukaudessa kuusi kuukautta kestävä hoidon aikana. Aina kun luuntiheys pienenee 10 %, murtumariski suurenee kaksin- tai kolminkertaiseksi.

Erityistä tietoa potilaista, joilla on osteoporoosi tai osteoporoosin riskitekijöitä (esim. krooninen alkoholin liikkäyttö, tupakointi, pitkäaikainen hoito luuntiheyttä pienentävillä lääkkeillä, kuten epilepsialääkkeillä tai kortikosteroideilla, sukuanamneesissa osteoporoosi, aliravitsemus, esim. anorexia nervosa), ei ole saatavilla. Luuntiheyden pieneneminen on näillä potilailla todennäköisesti haitallisempaa kuin muilla, joten triptoreliinihoitoa on harkittava tapauskohtaisesti ja se on aloitettava vain, jos huolellisen arvioinnin perusteella hoidon hyödyt ovat riskejä suuremmat. On harkittava lisätoimia, joilla luuntiheyden pienenemistä voidaan vähentää.

Rintasyöpä

Riittävän munasarjasuppression varmistamiseksi premenopausaalisilla naisilla triptoreliinihoitoa on annettava vähintään 6–8 viikon ajan ennen aromataasineestäjähoitoa aloitusta, ja kuukausittaiset triptoreliini-injektiot on annettava ajallaan. Triptoreliinin antoa ei saa keskeyttää aromataasineestäjähoitoa aikana.

Rintasyöpädiagnoosin saaneiden premenopausaalisten naisten, joiden kuukautiset päättyvät solunsalpaajahoidon seurauksena, munasarjat saattavat edelleen tuottaa estrogeenia. Potilaan premenopausaalinen status on mahdollisesta kuukautisvuodosta riippumatta varmistettava solunsalpaajahoidon päättymisen jälkeen ennen triptoreliinihoidon aloitusta veren estradiolin ja follikkulia stimuloivan hormonin (FSH) pitoisuuksien perusteella, jotka premenopausaalisilla naisilla ovat viitealueella, jotta vältetään turha triptoreliinihoito naisilla, joilla solunsalpaajahoido saa aikaan ennenmenopausan. Jos tähän alaryhmään kuuluvalle naiselle harkitaan aromataasineestäjähoitoa nykyisten hoitosuosituksen mukaisesti, on tärkeää varmistaa riittävä munasarjasuppressio (gonadotropiinianalogin aiheuttama menopaussi) triptoreliinihoidon aloittamisen jälkeen toistuvien veren FSH- ja estradiolipitoisuuksien määrittämisen perusteella. Munasarjasuppressio pitää varmistaa veren matalien FSH- ja estradiolipitoisuuksien perusteella ennen aromataasineestäjähoitoa aloittamista, ja pitoisuudet pitää mitata kolmen kuukauden välein triptoreliinin ja aromataasineestäjän samanaikaisen käytön aikana, jotta vältetään aromataasineestäjän aiheuttamalta estrogeenipitoisuuden suurenemiselta ja sen rintasyöpään liittyviltä seurannaisvaikutuksilta. On huomattava, että gonadotropiinianalogin aiheuttama munasarjasuppressio (lääkkeellisesti aiheutettu menopaussi) pienentää FSH:n pitoisuutta toisin kuin luonnollinen menopaussi, jossa FSH:n pitoisuus suurenee.

Triptoreliinin käyttöön liitännäishoitona yhdessä tamoksifeenin tai aromataasineestäjän kanssa liittyy suuri osteoporoosin riski. Osteoporoosia on raportoitu yleisemmin käytettäessä triptoreliinia yhdistelmänä aromataasineestäjän kanssa kuin käytettäessä sitä yhdistelmänä tamoksifeenin kanssa (39 % vs. 25 %).

Luuntiheys on mitattava ennen triptoreliinihoidon aloittamista, etenkin jos naisella on useita osteoporoosin riskitekijöitä. Näitä potilaita on seurattava tarkasti ja tarvittaessa aloitettava osteoporoosin hoito tai profylaksia.

Triptoreliinin käyttö yhdistelmänä tamoksifeenin tai aromataasineestäjän kanssa premenopausaalisilla naisilla, joilla on hormonireseptoriposiitivinen varhaisvaiheen rintasyöpä, edellyttää huolellista hyöty–haitta-arviota.

Triptoreliinihoidon lopettaneiden potilaiden pitää lopettaa myös aromataasineestäjien käyttö yhden kuukauden kuluessa viimeisestä triptoreliiniannoksesta (kerran kuukaudessa otettava lääkekuuri).

Kun triptoreliinia käytetään yhdistelmänä joko aromataasineestäjän tai tamoksifeenin kanssa, tuki- ja liikuntaelinten häiriöiden (myös nivelkivun tai tuki- ja liikuntaelinten kivun) riski on aromataasineestäjää käytettäessä noin 89 % ja tamoksifeenia käytettäessä noin 76 %.

Hyperglykemiaa ja diabetesta raportoitiin erityisesti seurattavina haittavaikutuksina yhtä usein käytettäessä triptoreliinia yhdessä eksemestaani- tai tamoksifeenihoitoa kanssa (ks. kohta 4.8). Premenopausaalisia naisia, jotka saavat triptoreliinia rintasyöpän hoitoon yhdistelmänä joko

eksemestaanin tai tamoksifeenin kanssa, on seurattava säännöllisesti diabeteksen riskitekijöiden varalta, ja verensokeri on mitattava säännöllisesti ja tarvittaessa aloitettava asianmukainen diabeteslääkitys kansallisten suositusten mukaisesti.

Masennusta ilmeni TEXT- ja SOFT-tutkimuksissa kaikissa hoitoryhmissä noin 50 %:lla potilaista, jotka saivat triptoreliinia yhdistelmänä joko tamoksifeenin tai eksemestaanin kanssa, mutta alle 5 %:lla potilaista masennus oli vaikea-asteinen (3. tai 4. aste). Potilaille pitää kertoa riskistä ja heidän tulee saada asianmukaista hoitoa, jos oireita ilmenee. Masennusta sairastavien tai sairastaneiden potilaiden tilaa on seurattava tarkasti hoidon aikana.

Annettaessa eksemestaania ja tamoksifeenia samanaikaisesti triptoreliinin kanssa on myös erityisesti otettava huomioon niiden valmisteyhteenvedoissa ilmoitetut turvallisuutta koskevat tiedot.

Solunsalpaajahoito voi aiheuttaa ohimenevää amenorreaa tai pysyvän munasarjatoiminnan päättymisen sukupuolirauhaskudoksen soluvaurioiden seurauksena. Premenopausaalisen statuksen säilyminen solunsalpaajahoidon jälkeen pitää varmistaa kliinisten suositusten mukaisesti tarkistamalla, ovatko veren estradioli- ja FSH-pitoisuudet premenopausaalisille naisille määritellyllä viitealueella.

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 3,75 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

Raskaus on suljettava pois ennen Pamorelin-valmisteen määräämistä.

Triptoreliinia ei saa käyttää raskauden aikana, sillä samanaikaiseen GnRH-agonistien käyttöön liittyy teoreettinen keskenmenon tai sikiön epämuodostumien riski. Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi, on tutkittava huolellisesti ennen hoitoa raskauden poissulkemiseksi. Hoidon aikana pitää käyttää muita kuin hormonaalisia ehkäisymenetelmiä, kunnes kuukautiset alkavat uudelleen.

Imetys

Triptoreliinia ei saa käyttää imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

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

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 edennyttä tai metastasoitunutta, hormoniriippuvaista prostatasyöpää sairastavat potilaat ovat yleensä iäkkäitä ja heillä on muita iäkkäällä väestöllä usein tavattuja sairauksia, yli 90 % kliinisiin tutkimuksiin osallistuneista raportoi haittatapahtumista, ja usein syy- ja seuraussuhdetta on 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 haittatapahtumien 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).

Elinjärjestelmä	<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	sekaavuustila, 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</i>			hengenahdistus,	ortopnea	

<i>rintakehä ja välikarsina</i>			nenäverenvuoto		
<i>Ruoansulatuselimi-</i> <i>mistö</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 kreatiniinipitoisuuden nousu, verenpaineen nousu, veren ureapitoisuuden nousu, gammaglutamyylitransferaasin nousu, painonlasku	lisääntynyt alkalisen fosfaatin 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 (ns. flare-ilmiö), 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 luunmurtumariskiä. Tämä voi aiheuttaa myös vääriä luumetastaasidiagnooseja.

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.

Ihonalaisen injektion jälkeen muilla triptoreliinivalmisteilla on melko harvoin raportoitu paineherkkiä nestekertymiä pistoskohdassa.

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

Yleinen siedettävyyys naisilla (ks. kohta 4.4)

Triptoreliinia muuten kuin liittäessä hoitona rintasyövän hoitoon (lyhytaikainen enintään 6 kuukautta kestävä hoito) saaneista naisista saatavissa olevien kliinisten tietojen perusteella estrogeenipitoisuuden pienentymisen seurauksena yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia (joita oletettavasti esiintyy vähintään 10 %:lla naisista) olivat päänsärky, heikentynyt libido, unihäiriöt, mielialan muutokset, yhdyntäkiput, kuukautiskivut, verenvuoto sukupuolielimistä, munasarjojen hyperstimulaatio-oireyhtymä, munasarjojen liikakasvu, lantiokipu, mahakipu, ulkosynnyttimien ja emättimen kuivuus, liihakato ja kuumat aallot.

Seuraavia, ainakin mahdollisesti triptoreliinihoitoon liittyviä haittavaikutuksia on raportoitu. Useimpien näistä haitoista tiedetään liittyvän biokemialliseen tai kirurgiseen kastratioon. Haittavaikutusten yleisyydet on luokiteltu seuraavasti: *hyvin yleinen* ($\geq 1/10$), *yleinen* ($\geq 1/100$, $< 1/10$), *melko harvinainen* ($\geq 1/1000$, $< 1/100$). Valmisteen markkinoille tulon jälkeen raportoitujen haittavaikutusten yleisyyttä ei voida määrittää, joten niiden yleisyydeksi on ilmoitettu ”*tuntematon*”.

Elinjärjestelmä	<i>Hyvin yleinen</i>	<i>Yleinen</i>	<i>Melko harvinainen</i>	<i>Yleisyys tuntematon</i>
Immuunijärjestelmä		yliherkkyys		anafylaktinen sokki
Aineenvaihdunta ja ravitsemus			heikentynyt ruokahalu nesteiden kertyminen elimistöön	
Psykkiset häiriöt	unihäiriöt (kuten unettomuus) mielialahäiriöt heikentynyt libido	masennus* hermostuneisuus	mielialan ailahtelu ahdistuneisuus masennus** desorientaatio	sekavuustila
Hermosto	päänsärky	huimaus	makuhäiriöt tuntoaistin heikentyneisyys pyörtäminen muistin heikkeneminen. tarkkaavuuden häiriöt tuntohäiriöt vapina	
Silmät			kuivat silmät näön heikkeneminen	näköhäiriöt
Kuulo ja tasapainoelin			vertigo	
Sydän			sydämentykytys	
Verisuonisto	kuumat aallot			kohonnut verenpaine
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			hengenahdistus nenäverenvuoto	

Ruoansulatuselimi- mistö		pahoinvointi mahakipu epämiellyttävät tunteukset vatsassa	vatsan turpoaminen suun kuivuus ilmavaivat suun haavaumat oksentelu	ripuli
Iho ja ihonalainen kudos	akne liikahikoilu seborrea		alopesia kuiva iho hirsutismi kynnen irtaaminen kutina ihottuma	angioneuroottinen edeema nokkosrokko
Luusto, lihakset ja sidekudos		nivelkipu lihasspasmit raajakipu	selkäkipu lihaskipu	lih Asheville
Sukupuolielimet ja rinnat	rintarauhasen sairaudet yhdyntäkivut verenvuoto sukupuolielimistä (kuten emätinverenvuoto, tyhjennysvuoto) munasarjojen hyperstimulaatio- oireyhtymä munasarjojen liikakasvu lantiokipu ulkosynnyttimien ja emättimen kuivuus	rintojen kipeytyminen	verenvuoto yhdyntän aikana kystosee kuukautishäiriöt (kuten dysmenorrea, metrorragia ja menorragia) munasarjakysta vuodot emättimestä	amenorrea
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	voimattomuus	injektiokohdan reaktiot (myöskipu, turvotus, punoitus ja tulehdus) perifeerinen turvotus		kuume sairauden tunne
Tutkimukset		painonnousu	painonlasku	alkalisen fosfataasin nousu verenpaineen nousu

Haittavaikutustaulukko perustuu kliinisiin tietoihin triptoreliinin eri valmistemuotojen käytöstä muihin käyttöaiheisiin kuin rintasyöpään (esim. naisen hedelmättömyyteen, endometrioosiin ja kohdun fibroomien hoitoon ennen leikkausta) sekä GnRH-agonistien luokkavaikutuksiin.

* Pitkäaikainen käyttö: Esiintymistiheys perustuu kaikille GnRH-agonisteille yhteisen luokkavaikutuksen esiintymistiheyteen.

** Lyhytaikainen käyttö: Esiintymistiheys perustuu kaikille GnRH-agonisteille yhteisen luokkavaikutuksen esiintymistiheyteen.

Endometrioosin oireiden (lantiokipu ja dysmenorrea mukaan lukien) paheneminen hoidon alussa on hyvin yleistä ($\geq 10\%$) plasman estradiolipitoisuuksien suurentuessa aluksi tilapäisesti. Oireet ovat ohimeneviä ja yleensä häviävät viikon tai kahden kuluessa.

Verenvuotoa sukupuolielimistä (menorragia ja metrorragia mukaan lukien) voi ilmetä ensimmäistä injektiota seuraavan kuukauden aikana.

Käytettäessä valmistetta hedelmättömyyden hoitoon käyttö yhdistelmänä gonadotropiinin kanssa voi johtaa munasarjojen hyperstimulaatio-oireyhtymään. Munasarjojen liikakasvua, lantiokipua ja/tai mahakipua voi esiintyä (ks. kohta 4.4).

GnRH-analogien pitkäaikainen käyttö voi johtaa luukatoon, joka on osteoporoosin riskitekijä.

Rintasyöpä

TEXT- ja SOFT-tutkimuksissa käytettäessä triptoreliinia yhdistelmänä joko tamoksifeenin tai aromataasinestäjän kanssa enintään 5 vuoden ajan yleisimmät raportoituja haittavaikutuksia olivat kuumat aallot, tuki- ja liikuntaelinten häiriöt, uupumus, unettomuus, liikahikoilu, ulkosynnyttimien ja emättimen kuivuus sekä masennus.

Triptoreliinin ja tamoksifeenin (N = 2325) tai eksemestaenin (N = 2318) samanaikaisen käytön yhteydessä raportoidut haittavaikutukset esitetään seuraavassa taulukossa. Yleisyydet on luokiteltu seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$).

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen $\geq 1/10$	Yleinen $\geq 1/100$, $< 1/10$	Melko harvinainen $\geq 1/1000$, $< 1/100$	Harvinainen $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$
Sydän			sydänlihaksen iskemia	QT-ajan pidentyminen
Umpieritys		diabetes (glukoosi-intoleranssi) hyperglykemia		
Ruoansulatuselimistö	pahoinvointi			
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	uupumus	injektiokohdan reaktiot		
Immuunijärjestelmä		yliherkkyys		
Luusto, lihakset ja sidekudos	tuki- ja liikuntaelinten häiriöt osteoporoosi	murtuma		
Hermosto			aivoiskemia keskushermoston verenvuodot	
Psykkiset häiriöt	unettomuus heikentynyt libido masennus			
Munuaiset ja virtsatie	virtsanpudotuskyvyttömyys			
Sukupuolielimet ja rinnat	yhdyntäkivut ulkosyntyttimien ja emättimen kuivuus			
Iho ja ihonalainen kudos	liikahikoilu			
Verisuonisto	kuumat aallot kohonnut verenpaine	embolia		

Yhdistelmähoitona käytetyn munasarjasuppression ja joko eksemestaenin tai tamoksifeenin haittavaikutusprofiiliin kuvaamiseksi kattavasti on huomioitava edellä tunnistettujen haittavaikutusten lisäksi aiemmissä taulukoissa mainitut naisilla ja miehillä tunnistetut triptoreliinin haittavaikutukset.

Osteoporoosia on raportoitu yleisemmin käytettäessä triptoreliinia yhdistelmänä eksemestaenin kanssa kuin käytettäessä sitä yhdistelmänä tamoksifeenin kanssa (39 % vs. 25 %) (ks. kohta 4.4).

Myös tuki- ja liikuntaelinten häiriöitä sekä murtumia raportoitiin useammin käytettäessä triptoreliinia yhdistelmänä eksemestaenin kanssa kuin käytettäessä sitä yhdistelmänä tamoksifeenin kanssa (tuki- ja liikuntaelinten häiriöt: 89 % vs. 76 %, murtumat: 6,8 % vs. 5,2 %).

Verenpaineen nousua ilmoitettiin erityisesti seurattavana haittavaikutuksena hyvin yleisesti käytettäessä triptoreliinia yhdistelmänä eksemestaani- tai tamoksifeenihoidon kanssa (eksemestaani: 23 %, tamoksifeeni: 22 %).

Hyperglykemiaa ja diabetesta on raportoitu erityisesti seurattavina haittavaikutuksina yhtä usein käytettäessä triptoreliinia yhdessä eksemestaani- tai tamoksifeenihoidon kanssa (hyperglykemia: eksemestaani, 2,6 % ja tamoksifeeni, 3,4 %; diabetes: eksemestaani, 2,3 % ja tamoksifeeni, 2,3 %).

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

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Pamorelin 3,75 mg -valmisteen farmaseuttiset ominaisuudet ja sen antoreitti tekevät vahingossa tapahtuvan tai tahallisen yliannoksen epätodennäköiseksi. Ihmisellä tapahtuneesta yliannostuksesta ei ole kokemusta. Eläintutkimusten perusteella näyttää siltä, että suuret annokset Pamorelin 3,75 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: L02A E04

Vaikutusmekanismi ja farmakodynaamiset vaikutukset

GnRH-agonisti triptoreliini on voimakas gonadotropiinin erityksen estäjä, kun sitä annetaan jatkuvasti ja terapeuttisina annoksina. Miespuolisilla eläimillä ja ihmisillä tehdyt tutkimukset osoittavat, että triptoreliinin annon jälkeen tapahtuu aluksi ohimenevä luteinisoivan hormonin (LH), follikkelia stimuloivan hormonin (FSH) ja testosteronin pitoisuuksien kohoaminen. Kuitenkin jatkuva triptoreliinin anto johtaa LH:n ja FSH:n erittymisen vähenemiseen ja kivesten ja munasarjojen steroidisynteesin tyrehtymiseen. Miehillä seerumin testosteronipitoisuudet alenevat samalle tasolle kuin kirurgisen kastration jälkeen noin 2-4 viikkoa hoidon aloittamisen jälkeen. Tästä seuraa ulkoisten sukuelinten atrofia. Nämä vaikutukset ovat tavallisesti palautuvia, kun lääkkeen anto lopetetaan.

Eläimillä triptoreliinin anto esti joidenkin hormonierkkien prostatakasvainten kasvua kokeellisissa malleissa.

Kliininen teho ja turvallisuus

Prostatasyöpä

Terveille vapaaehtoisille miehille annetun yhden lihaksensisäisen Pamorelin 3,75 mg -injektion jälkeen seerumin testosteronipitoisuudet ensin kohosivat, ollen korkeimmillaan 4. päivänä ja sen jälkeen alenivat matalalle tasolle 4 viikon kuluessa. 8 viikkoa tämän yhden injektion jälkeen testosteronipitoisuudet eivät enää olleet matalia. Edennyttä eturauhassyöpää sairastavilla on todettu testosteroniprofiilin käyttäytyvän samoin, kun he saivat lihaksensisäisen triptoreliiniembonaatti-injektion. Sitä seuraavan injektion jälkeen testosteronipitoisuudet pysyivät kastratiotasolla.

Androgeenideprivaatiohoidon 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-agonistihoito oli pääasiassa triptoreliinia (62,2 %) tai gosereeliinia (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 kastroaatioresistenttiä prostatasyöpää sairastavat potilaat hyötävät abirateroniasetaatin (androgeenin biosynteesin estäjä) tai entsalutamidin (androgeenireseptorin estäjä) lisäämisestä GnRH-analogihoitoon (kuten triptoreliiniin).

Rintasyöpä

Triptoreliinin käyttöä munasarjojen estradiolierityksen (estrogeenin pääasiallisen lähteen) suppressioon on tutkittu kliinisissä tutkimuksissa premenopausaalisilla naisilla, joilla on hormonireseptoriposiitivinen varhaisvaiheen rintasyöpä. Terveillä ja endometrioosia sairastavilla naisilla tehtyjen tutkimusten perusteella triptoreliinin vaikutus saavutetaan 3–4 viikkoa lääkkeen annon jälkeen.

Kahdessa vaiheen III tutkimuksessa (SOFT ja TEXT) selvitettiin tamoksifeeniin tai aromataasimestäjäin (eksemestaaniin) yhdistetyn munasarjasuppression 5 vuotta kestäneen hoidon hyötyjä premenopausaalisilla naisilla, joilla oli hormonireseptoriposiitivinen varhaisvaiheen rintasyöpä.

Triptoreliini oli pääasiallinen munasarjasuppression saavuttamiseksi käytetty hoito (91,0 %:lla satunnaistetuista tutkittavista SOFT-tutkimuksessa ja 100 %:lla TEXT-tutkimuksessa). SOFT-tutkimuksessa muilla 9 %:lla naisista hoitona oli molempien munasarjojen poisto tai molemminpuolinen munasarjojen sädehoito.

SOFT-tutkimukseen osallistui tutkittavia, joille oli tehty rintarauhasleikkaus ja jotka olivat edelleen premenopausaalisia liittänohoitona tai esiliittänohoitona annetun solunsalpaajahoidon jälkeen, sekä premenopausaalisia naisia, jotka eivät olleet saaneet solunsalpaajahoidoa ja joille liittänohoitona annettua tamoksifeenimonoterapiaa pidettiin sopivana hoitona. Tutkittavat satunnaistettiin saamaan eksemestaania yhdistettynä munasarjasuppressioon (E+OFS), tamoksifeenia yhdistettynä munasarjasuppressioon (T+OFS) tai tamoksifeenimonoterapiaa (T). TEXT-tutkimukseen osallistui naisia, joille oli tehty rintarauhasleikkaus, ja heidät satunnaistettiin saamaan T+OFS-hoitoa tai E+OFS-hoitoa; solunsalpaajahoidoa saavat potilaat aloittivat sen samanaikaisesti GnRH-analogin kanssa satunnaistamisen jälkeen. Molemmissa tutkimuksissa tehon ensisijainen päätetapahtuma oli

5 vuoden tautivapaa elin aika (disease-free survival, DFS) ja toissijaisia päätetapahtumia olivat rintasyövästä vapaa aika (breast cancer-free interval, BCFI), Kaukoetäpesäkkeisestä uusiutumisesta vapaa aika (distant recurrence-free interval, DRFI) ja kokonaiselin aika (overall survival, OS).

SOFT-tutkimuksen tulokset

SOFT-tutkimuksessa oli tarkoitus selvittää, onko munasarjasuppressiosta lisähyötyä, kun sitä käytetään liitännäishoitona yhdessä tamoksifeenin kanssa premenopausaalisilla naisilla, joilla on hormonireseptoriposiivinen varhaisvaiheen rintasyöpä.

Munasarjasuppressiota koskevan tutkimuskysymyksen analyysissä verrattiin tautivapaata elin aikaa (DFS) T+OFS-ryhmään satunnaistetuilla tutkittavilla ja tamoksifeenimonoterapiaa saaneilla tutkittavilla. Seuranta-ajan mediaani oli 67 kuukautta (5,6 vuotta), jonka aikana DFS-tapahtumia ilmoitettiin 299/2033 tutkittavalla (14,7 % :lla) hoitoaikteen mukaisessa (intention-to-treat, ITT) potilasjoukossa.

Kaikkiaan 53,3 % tutkittavista sai aiempaa solunsalpaajahoitoa (tutkittavat, joilla rintasyövän uusiutumisen vaara oli yleensä suurempi). Absoluuttinen ero 5 vuoden kohdalla oli selvempi niiden potilaiden joukossa, jotka saivat aiempaa solunsalpaajahoitoa: tautivapaa elin aika 80,7 % (T+OFS) vs. 77,1 % (T) (taulukko 1).

Taulukko 1 OFS-tutkimuskysymys: Tehoa koskevat tulokset 67 kuukauden jälkeen tutkittavilla, jotka saivat aiempaa solunsalpaajahoitoa (ITT-potilasjoukko)

Tehon päätetapahtumat	Tamoksifeenimonoterapia N = 542		T+OFS N = 542		Tamoksifeenimonoterapia vs. T+OFS Riskisuhde (95 % :n luottamusväli)
	Tapahtumat	Ei tapahtumia (%)	Tapahtumat	Ei tapahtumia (%)	
DFS[a]	122	77,1	107	80,7	0,82 (0,64–1,07)
BCFI	116	78,0	97	82,5	0,78 (0,60–1,02)
DRFI	90	83,6	82	84,8	0,87 (0,64–1,17)
Kokonaiselin aika[b]	57	90,9	39	94,5	0,64 (0,42–0,96)

BCFI = rintasyövästä vapaa aika (breast cancer-free interval), DFS = tautivapaa elin aika, DRFI = kaukoetäpesäkkeisestä uusiutumisesta vapaa aika (distant recurrence-free interval), ITT = hoitoaikteen mukainen (intention-to-treat), OFS = munasarjasuppressio (ovarian function suppression), T = tamoksifeeni

a Tautivapaa elin aika = syövän uusiutuminen ensimmäistä kertaa paikallisesti tai etäpesäkkeisenä, kontralateraalisen rinnan syöpä tai mistä tahansa syystä aiheutunut kuolema

b Kokonaiselin aikaa koskevat tiedot 67 kuukauden kohdalla eivät ole lopulliset.

SOFT- ja TEXT-tutkimusten yhdistetyt tulokset

TEXT-tutkimuksen tarkoituksena oli arvioida aromataasinstäjäjä (eksemestaania) liitännäishoitona premenopausaalisilla naisilla, joilla oli hormonaaliseen hoitoon vastaava varhaisvaiheen rintasyöpä ja jotka saivat OFS-hoitoa.

Aromataasinstäjäjää koskevan tutkimuskysymyksen analyysissä tarkasteltiin sekä TEXT- että SOFT-tutkimusta, ja siinä verrattiin tautivapaata elin aikaa E+OFS-ryhmään ja T+OFS-ryhmään satunnaistettujen tutkittavien välillä.

Seuranta-ajan mediaani oli 68 kuukautta (5,7 vuotta), jona aikana DFS-tapahtumia ilmoitettiin 514/4690 tutkittavasta (11,0 % :lla) hoitoaikteen mukaisessa (ITT) potilasjoukossa. Kaikkiaan arvioitu 5 vuoden tautivapaa elin aika piteni 91,1 % :lla (95 % :n luottamusväli 89,7 %, 92,3 %) E+OFS-ryhmän tutkittavista verrattuna 87,3 % :iin (95 % :n luottamusväli 85,7 %, 88,7 %) T+OFS-ryhmän tutkittavista (riskitehyyssuhde (HR) = 0,717; 95 % :n luottamusväli 0,602, 0,855; p = 0,0002). Aromataasinstäjäjää koskevan analyysin tehoa koskevat tulokset aiempaa solunsalpaajahoitoa saaneiden tutkittavien osalta esitetään taulukossa 2.

Taulukko 2 Aromataasinstäjäjää koskeva tutkimuskysymys: Tehoa koskevat tulokset 68 kuukauden jälkeen aiempaa solunsalpaajahoitoa saaneilla tutkittavilla (ITT-potilasjoukko)

Tehon päätapahtumat	E+OFS N = 544		T+OFS N = 543		Riskitiheysuhde E+OFS vs. T+OFS (95 % :n luottamusväli)
	Tapahtumat	Ei tapahtumia	Tapahtumat	Ei tapahtumia	
DFS[a]	81	84,3	98	80,6	0,838 (0,625–1,125)
BCFI	72	86,1	90	82,2	0,818 (0,600–1,116)
DRFI	61	88,0	77	84,6	0,808 (0,577–1,131)
Kokonaiselinaika[b]	46	91,8	35	94,1	1,387 (0,894–2,154)

BCFI = rintasyövästä vapaa aika (breast cancer-free interval), DFS = tautivapaa elinaika (disease-free survival), E = eksemestaani, DRFI = kaukoetäpesäkkeisestä uusiutumisesta vapaa aika (distant recurrence-free interval), ITT = hoitoaikeen mukainen (intention-to-treat), OFS = munasarjasuppressio (ovarian function suppression), T = tamoksifeeni
a Tautivapaa elinaika = syövän uusiutuminen ensimmäistä kertaa paikallisesti tai etäpesäkkeisenä, kontralateraalisen rinnan syöpä tai mistä tahansa syystä aiheutunut kuolema
b Kokonaiselinaikaa koskevat tiedot 68 kuukauden kohdalla eivät ole lopulliset.

Päivitetty analyysi, joka tehtiin 8 vuotta (mediaani) kestäneen seurannan jälkeen, vahvisti 5 vuotta kestävä triptoreliinihoidon suotuisan hyöty–riski-profiilin.

5.2 Farmakokinetiikka

Miehillä

Imeytyminen

Terveille vapaaehtoisille miehille annetun yhden lihaksensisäinen Pamorelin 3,75 mg -injektion jälkeen seerumin triptoreliinin huippupitoisuuden keskiarvo oli 28,4 ng/ml 1-3 tunnin kuluttua ja 0,084 ng/ml 4 viikon kuluttua injektioista. Lihakseen annetun triptoreliinin absoluuttinen hyötyosuus oli noin 83 % suonensisäisesti annettuun triptoreliiniin verrattuna. Merkitsevää kumulaatiota ei ole todettu, kun Pamorelin 3,75 mg -valmistetta on annettu lihaksensisäisesti toistuvasti kuukausittain.

Jakautuminen

Terveillä miehillä tehtyjen farmakokineettisten tutkimusten tulokset osoittavat, että suoneen annetun bolusannoksen jälkeen triptoreliini jakaantuu ja eliminoituu 3-tilamallin mukaisesti ja vastaavat puoliintumisaajat 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 triptoreliinia suoneen, 42 % annoksesta erittyi virtsaan muuttumattomana triptoreliinina. Maksan vajaatoimintaa sairastavilla määrä lisääntyi 62 %:iin. Koska kreatiinipuhdistuma (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.

Naisilla

Yhden lihaksensisäisen Pamorelin 3,75 mg -injektion jälkeen triptoreliinin huippupitoisuus terveillä premenopausaalisilla naisilla todettiin noin 2 tuntia annoksen annon jälkeen, ja huippupitoisuuden (C_{max}) geometrinen keskiarvo oli 18,5 ng/ml.

Muut erityisryhmät

Kun lievää munuaisten vajaatoimintaa (Cl_{creat} 40 ml/min) sairastaville annettiin 0,5 mg triptoreliinia suoneen, sen puoliintumisaika oli 6,7 tuntia. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla (Cl_{creat} 8,9 ml/min) puoliintumisaika oli 7,81 tuntia ja maksan vajaatoimintaa sairastavilla (Cl_{creat} 89,9 ml/min) 7,65 tuntia.

Iän ja rodun vaikutusta triptoreliinin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu järjestelmällisesti. Tutkimuksessa, joka tehtiin nuorilla (20-22-vuotiaita) 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 3,75 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 triptoreliinia annetaan akuutisti henkilöille, jotka eivät ole saaneet sitä aikaisemmin, se aiheuttaa annoksesta riippuvan LH:n ja FSH:n vasteen suurenemisen.

Kun triptoreliinia annetaan depotmuodossa, se stimuloi LH:n ja FSH:n eritystä ensimmäisinä päivinä annon jälkeen, minkä seurauksena testosteronin erityks stimuloi. Kuten eri hyötyosuustutkimusten tulokset osoittavat, testosteronin maksimaalinen erityks saavutetaan noin 4 päivän kuluttua (ekvivalentti C_{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.

Yhden lihaksensisäisen Pamorelin 3,75 mg -injektion jälkeen aika estradiolisuppressioon terveillä premenopausaalisilla naisilla oli noin 4,2 vuorokautta (geometrinen keskiarvo) ja estradiolisuppression kesto noin 26,7 vuorokautta (geometrinen keskiarvo). Vaikka yksilölliset erot olivat hyvin suuria, yleisesti estradiolisuppressio todettiin 5 vuorokautta Pamorelin 3,75 mg:n annon jälkeen, ja se jatkui noin 30 vuorokauden ajan.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Triptoreliinin toksisuus ekstragenitaalisissa elimissä on vähäinen.

Todetut vaikutukset olivat pääasiassa seurausta triptoreliinin farmakologisten vaikutusten aiheuttamasta taudin pahenemisesta.

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, triptoreliinilla 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-agonistihoitoon 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 Pakkaustyypit ja pakkauskoot

6 ml:n (tyypin I lasia) injektiopullo, jossa on bromobutylikorkki ja alumiininen repäisysuojus.

Ampulli (tyypin I lasia), jossa on 2 ml steriiliä liuotinta suspensiota varten.

Pakkaus, jossa on:

- 1 injektiopullo, 1 ampulli ja 1 läpipainopakkaus, jossa on 1 injektioruisku ja 2 injektioneulaa
- 3 injektiopulloa, 3 ampullia ja 3 läpipainopakkausta, joissa on 1 injektioruisku ja 2 injektioneulaa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

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

Tässä ja pakkausselosteessa olevia valmistusohjeita pitää seurata tarkasti.

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

On tärkeää tarkistaa, ettei injektiopullo sisällä sekoittumatonta kuiva-ainetta. Valmistettu suspensio vedetään sitten takaisin ruiskuun kääntämättä injektiopulloa ylösalaisin. Suspension käyttövalmiiksi saattamiseen käytetty neula vaihdetaan injektioneulaan (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

22062

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

02.11.2007/08.03.2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

20.8.2018