

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

Hormonireseptoripositiivisen varhaisvaiheen rintasyövän liitännäishoitoon yhdessä tamoksifeenin tai aromataasineestäjän 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 koskevissa hoito-ohjeistoissa androgeenideprivaatiohoidon kestoksi suositellaan 2–3 vuotta.

Jos metastasoitunutta kastreatioresistenttiä prostatasyöpää sairastavalle potilaalle ei ole tehty kirurgista kastreatiota 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.

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 aromataasinestäjän kanssa. Triptoreliinihoito aloitetaan solunsalpaajahoidon päättymisen jälkeen, kun premenopausaalinen status on varmistettu (ks. kohta 4.4).

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

Triptoreliinihoitoa ei saa keskeyttää aromataasinestäjähoidon aikana, jotta vältetään veren estrogeenipitoisuuden suureneminen uudelleen premenopausaalisilla naisilla. Muuhun hormonihoitoon yhdistetyn liittämissä hoidon 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 imetys.

Rintasyöpä premenopausaalisilla naisilla: aromataasinestäjähoidon 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 epilepsialäkkeet 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.

GnRH-analogien käytön yhteydessä on raportoitu kouristuksia, etenkin naisilla. Joillakin näistä potilaista on ollut kouristuskohtausten riskitekijöitä (kuten aiemmin todettu epilepsia, kallonsisäinen kasvain tai samanaikainen lääkehoito, jonka tiedetään voivan aiheuttaa kouristuskohtauksia). Kouristuksia on raportoitu myös potilailla, joilla ei ole kyseisiä riskitekijöitä.

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 eturauhasyövän 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 kastaatiota). Huolellinen seuranta on tarpeen ensimmäisten hoitoviikkojen aikana, erityisesti potilailla, joilla on nikaman etäpesäkkeitä ja vaarana saada selkäytimen kompressio ja potilailla, joilla on virtsatieobstruktiota.

Kirurgisen kastaation jälkeen triptoreliini ei enää alenna seerumin testosteronipitoisuutta. Kun testosteronin kastaatiopitoisuudet 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 Pamorelin-valmiste aloitetaan.

Lisäksi epidemiologisen näytön perusteella on havaittu, että androgeeneja alentavan hoidon aikana potilailla voi esiintyä metabolisia muutoksia (esim. glukoosi-intoleranssia, rasvamaksa) 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.

Alhaisen androgeenitason vuoksi GnRH-analogihoito voi suurentaa anemian riskiä. Hoitoa saavien potilaiden anemian riski on arvioitava, ja sitä on seurattava asianmukaisesti.

Tämä lääkevalmiste 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 liikakäyttö, tupakointi, pitkäaikainen hoito luuntiheyttä pienentävillä lääkkeillä, kuten epilepsialääkkeillä tai kortikosteroideilla, sukuanamneesissa osteoporoosi, aliravitsemus, esim. anorexia nervosa), ei ole saatavilla. Luuntiheyden pieneminen 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 pienemistä voidaan vähentää.

Rintasyöpä

Riittävän munasarjasuppression varmistamiseksi premenopausaalisilla naisilla triptoreliinihoitoa on annettava vähintään 6–8 viikon ajan ennen aromataasineestäjähoidon aloitusta, ja kuukausittaiset triptoreliini-injektiot on annettava ajallaan. Triptoreliinin antoa ei saa keskeyttää aromataasineestäjähoidon 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 follikkelia stimuloivan hormonin (FSH) pitoisuuksien perusteella, jotka premenopausaalisilla naisilla ovat viitealueella, jotta vältetään turha triptoreliinihoito naisilla, joilla solunsalpaajahoido saa aikaan ennenaikaisen menopaussin. Jos tähän alaryhmään kuuluvalle naiselle harkitaan aromataasineestäjähoidon nykyisten hoitosuositusten 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 aromataasineestäjähoidon 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 aromaasineestäjän kanssa premenopausaalisilla naisilla, joilla on hormonireseptoriposiitiivinen varhaisvaiheen rintasyöpä, edellyttää huolellista hyöty-haitta-arviota.

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

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

Kohonnutta verenpainetta raportoitiin erityisesti seurattavana haittavaikutuksena hyvin yleisesti käytettäessä triptoreliinia yhdessä eksemestaani- tai tamoksifeenihoidon kanssa (ks. kohta 4.8). Premenopausaalisia naisia, jotka saavat triptoreliinia rintasyövän hoitoon yhdistelmänä joko eksemestaani tai tamoksifeenin kanssa, on seurattava säännöllisesti kardiovaskulaarisairauksien riskitekijöiden varalta, ja verenpaine on mitattava säännöllisesti.

Hyperglykemiaa ja diabetesta raportoitiin erityisesti seurattavina haittavaikutuksina yleisesti käytettäessä triptoreliinia yhdessä eksemestaani- tai tamoksifeenihoidon kanssa (ks. kohta 4.8). Premenopausaalisia naisia, jotka saavat triptoreliinia rintasyövän hoitoon yhdistelmänä joko eksemestaani 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 eksemestaaniin 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. Premenopausaalisien 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 edennyt tai metastasoitunut, 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		anemia
<i>Immuunijärjestelmä</i>		yliherkkyys		anafylaktinen reaktio	anafylaktinen sokki
<i>Umpieritys</i>					aivolisäkkeen apopleksia**
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>			ruokahaluttomuus, diabetes mellitus, kihti, hyperlipidemia, lisääntynyt ruokahalu		
<i>Psyykkiset</i>	heikentynyt	libidon menetys,	unettomuus,	sekavuustila,	ahdistuneisuus

<i>häiriöt</i>	libido	masennus*, mielialan vaihtelut*	ärtyneisyys	vähentynyt aktiivisuus, euforia	
<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 välrikarsina</i>			hengenahdistus, nenäverenvuoto	ortopnea	
<i>Ruoansulatuseli mistö</i>		suun kuivuus, pahoinvointi	mahakipu, ummetus, ripuli, oksentelu	vatsan turpoaminen, makuhäiriöt, ilmavaivat	
<i>Iho ja ihonalainen kudos</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, lihaskivertäisyys, lihaskipu	nivelten jäykkyys, nivelten turpoaminen, tuki- ja liikuntaelinten jäykkyys, osteoartriitti	
<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>			yöaikainen virtsaamistarve, virtsaumpi		virtsanpidätysky- vyttömyys
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>	erektiohäiriöt (myös ejakulaatiokyvy- ttömyys, ejakulaatiohäiri- ö)	lantiokipu	gynekomastia, rintojen kipeytyminen, kivesten surkastuminen, kivesten kipu		
<i>Yleisoreet 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	alaniiniaminotran- sferaasin nousu, aspartaattiaminot- ransferaasin nousu, veren kreatiniinipitoisu- uden nousu,	lisääntynyt alkalisen fosfaatin määrä veressä	

			verenpaineen nousu, veren ureapitoisuuden nousu, gammaglutamyylitrasferraasin nousu, painonlasku		
--	--	--	--	--	--

*Esiintymistiheys perustuu kaikille GnRH-agonisteille yhteisen luokkavaikutuksen esiintymistiheyteen.

**Raportoitu ensimmäisen injektion jälkeen potilailla, joilla oli aivolisäkeadenooma.

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-ilmio), 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 liitännäishoitona 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, yhdyntäkivut, 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

stelmä				sokki
Umpieritys				aivolisäkkeen apopleksia***
Aineenvaihdunta ja ravitsemus 2.			heikentynyt ruokahalu nesteiden kertyminen elimistöön	
Psyykkiset häiriöt	unihäiriöt (kuten unettomuus) mielialahäiriöt heikentynyt libido	masennus* hermostuneisuus	mielialan ailahtelu ahdistuneisuus masennus** desorientaatio	sekavuustila
Hermosto	päänsärky	huimaus	makuhäiriöt tuntoaistin heikentyneisyys pyörtyminen muistin heikkeneminen. tarkkaavuuden häiriöt tuntohäiriöt vapina	kouristukset****
Silmät 3.			kuivat silmät näön heikkeneminen	näköhäiriöt
Kuulo ja tasapainoelin 4.			vertigo	
Sydän			sydämentykytys	
Verisuonisto	kuumat aallot			kohonnut verenpaine
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			hengenahdistus nenäverenvuoto	
Ruoansulatus elimistö		pahoinvointi mahakipu epämiellyttävät tuntemukset vatsassa	vatsan turpoaminen suun kuivuus ilmavaivat suun haavaumat oksentelu	ripuli
Iho ja ihonalainen kudosis	akne liikahikoilu seborrea		alopesia kuiva iho hirsutismi kynnen irtoaminen kutina ihottuma	angioneuroottinen edeema nokkosrokko
Luusto, lihakset ja sidekudosis		nivelkipu lihasspasmit raajakipu	selkäkipu lihaskipu	lihasteikkous
Sukupuolielimet ja rinnat	rintarauhasen sairaudet yhdyntäkivut verenvuoto sukupuolielimistä (kuten emätinverenvuoto, tyhjennysvuoto)	rintojen kipeytyminen	verenvuoto yhdyntämisen aikana kystoseealit kuukautishäiriöt (kuten dysmenorrea, metrorragia ja menorragia)	amenorrea

	munasarjojen hyperstimulaatio-oireyhtymä munasarjojen liikakasvu lantiokipu ulkosynnyttimien ja emättimen kuivuus		munasarjakysta vuodot emättimestä	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	voimattomuus	injektiokohdan reaktiot (myös kipu, 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, endometriooseen 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.

***Raportoitu ensimmäisen injektion jälkeen potilailla, joilla oli aivolisäkeadenooma.

**** Kouristuksia on raportoitu GnRH-analogeja, myös triptoreliinia, saavilla potilailla valmisteiden markkinoille tulon jälkeen.

Endometriosisin 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 gonadotropiiniin 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, liikkahikoilu, 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 ≥ 1/10	Yleinen ≥ 1/100, < 1/10	Melko harvinainen ≥ 1/1000, < 1/100	Harvinainen ≥ 1/10 000, < 1/1000
Sydän			sydänlihaksen iskemia	QT-ajan pidentyminen
Ruoansulatuselimistö	pahoinvointi			
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	uupumus	injektiokohdan reaktiot		
Immuunijärjestelmä		yliherkkyys		
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		diabetes (glukoosi-intoleranssi) hyperglykemia		
Luusto, lihakset ja sidekudos	tuki- ja liikuntaelinten häiriöt osteoporoosi	murtuma		
Hermosto			aivoiskemia keskushermoston verenvuodot	
Psyykkiset häiriöt	unettomuus heikentynyt libido masennus			
Munuaiset ja virtsatie	virtsanpidätyskyvyttömyys			
Sukupuolielimet ja rinnat	yhdyntäkivut ulkosynnyttimien ja emättimen kuivuus			
Iho ja ihonalainen kudos	liikahikoilu			
Verisuonisto	kuumat aallot kohonnut verenpaine	embolia		

Yhdistelmähoitona käytetyn munasarjasuppression ja joko eksemestaaniin tai tamoksifeenin haittavaikutusprofiilin kuvaamiseksi kattavasti on huomioitava edellä tunnistettujen haittavaikutusten lisäksi aiemmissa taulukoissa mainitut naisilla ja miehillä tunnistetut triptoreliinin haittavaikutukset.

Osteoporoosia on raportoitu yleisemmin käytettäessä triptoreliinia yhdistelmänä eksemestaaniin 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 eksemestaaniin 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 sukihormonien 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), follikkulia 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 hormoniherkkien prostatakasvainten kasvua kokeellisissa malleissa.

Kliininen teho ja turvallisuus

Prostatasyöpä

Terveille vapaaehtoisille miehille annetun yhden lihaksensisäinen 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 kastraatiotasolla.

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-agonistihoidon oli pääasiassa triptoreliinia (62,2 %) tai gosereliinia (30,1 %).

Viiden vuoden hoidon jälkeen kokonaiskuolleisuus oli lyhytkestoista hormonihoidon saaneessa ryhmässä kaikkiaan 19,0 % ja pitkäkestoista hormonihoidon 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 levinnyttä prostatasyöpää ja suuren riskin paikallista prostatasyöpää sairastaviin.

Kliinisissä tutkimuksissa on osoitettu, että metastasoitunutta kastroatioresistenttiä prostatasyöpää sairastavat potilaat hyötyvät 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 hormonireseptoripositiivinen varhaisvaiheen rintasyöpä. Terveillä ja endometriooisia sairastavilla naisilla tehtyjen tutkimusten perusteella triptoreliinin vaikutus saavutetaan 3–4 viikkoa lääkkeen annon jälkeen.

Kahdessa vaiheen III tutkimuksessa (SOFT ja TEXT) selvitettiin tamoksifeeniin tai aromataasinestäjään (eksemestaaniin) yhdistetyn munasarjasuppression 5 vuotta kestäneen hoidon hyötyjä premenopausaalisilla naisilla, joilla oli hormonireseptoripositiivinen 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 liitännäishoitona tai esiliitännäishoitona annetun solunsalpaajahoidon jälkeen, sekä premenopausaalisia naisia, jotka eivät olleet saaneet solunsalpaajahoidon ja joille liitännäishoitona 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; solunsalpaajahoitoa saavat potilaat aloittivat sen samanaikaisesti GnRH-analogin kanssa satunnaistamisen jälkeen. Molemmissa tutkimuksissa tehon ensisijainen päätetapahtuma oli 5 vuoden tautivapaa elinaika (disease-free survival, DFS) ja toissijaisia päätetapahtumia olivat rintasyövästä vapaa aika (breast cancer-free interval, BCFI), Kaukoetäpesäkkeisestä uusiutumuksesta vapaa aika (distant recurrence-free interval, DRFI) ja kokonaiselinaika (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 hormonireseptoripositiivinen varhaisvaiheen rintasyöpä.

Munasarjasuppressiota koskevan tutkimuskysymyksen analyysissä verrattiin tautivapaata elinaikaa (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) hoitoaikeen 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 elinaika 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)
Kokonaiselinaika[b]	57	90,9	39	94,5	0,64 (0,42–0,96)

BCFI = rintasyövästä vapaa aika (breast cancer-free interval), DFS = tautivapaa elinaika, DRFI = kaukoetäpesäkkeisestä uusiutumuksesta 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 67 kuukauden kohdalla eivät ole lopulliset.

SOFT- ja TEXT-tutkimusten yhdistetyt tulokset

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

Aromataasineestäjiä koskevan tutkimuskysymyksen analyysissä tarkasteltiin sekä TEXT- että SOFT-tutkimusta, ja siinä verrattiin tautivapaata elinaikaa 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) hoitoaikeen mukaisessa (ITT) potilasjoukossa. Kaikkiaan arvioitu 5 vuoden tautivapaa elinaika 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 (riskitiheysuhde (HR) = 0,717; 95 %:n luottamusväli 0,602, 0,855; p = 0,0002). Aromataasineestäjiä

koskevan analyysin tehoa koskevat tulokset aiempaa solunsalpaajahoitoa saaneiden tutkittavien osalta esitetään taulukossa 2.

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

Tehon päätetapahtumat	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 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.

Naisilla

Yhden lihaksensisäisen Pamorelin 3,75 mg -injektion jälkeen triptoreliinin huippupitoisuus terveillä premenopausaalisilla naisilla todettiin noin 2 tuntia annoksenannon 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 lääkekuoto, 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 stimuloituu. 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 rotille annettiin ihon alle 10 mikrog/kg tiineyden 6-15 päivinä, triptoreliinilla ei ollut sikiötoksisia,

teratogeenisia 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.

Liuotin:

injektionesteisiin käytettävä vesi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kestoaika

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

Injektiokuiva-aineen sisältävä injektiopullo: läpinäkyvä vaaleanruskea 6 ml:n (tyypin I lasia) injektiopullo, jossa on bromobutyylitulppa ja alumiininen korkki ja siinä purppuranpunainen repäisysojus.

Liuottimen sisältävä ampulli: läpinäkyvä, väritön 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

15.01.2025

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Pamorelin 3,75 mg pulver och vätska till injektionsvätska, depotsuspension

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska innehåller triptorelinembonat motsvarande 3,75 mg triptorelin. Efter upplösning i 2 ml spädningsvätska innehåller 1 ml färdigberedd suspension 1,875 mg triptorelin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver och vätska till injektionsvätska, depotsuspension.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Prostatacancer

Pamorelin 3,75 mg är indicerat för behandling av lokalt avancerad eller metastaserad hormonberoende prostatacancer.

Pamorelin 3,75 mg är även indicerat för behandling av lokaliserad högrisk- eller lokalt avancerad hormonberoende prostatacancer i kombination med strålbehandling. Se avsnitt 5.1.

Bröstcancer

Som adjuvant behandling i kombination med tamoxifen eller aromatashämmare vid hormonreceptorpositiv bröstcancer i tidigt stadium hos kvinnor med hög risk för återfall som är konstaterat premenopausala efter avslutad kemoterapi (se avsnitt 4.3, 4,4, 4.8 och 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Prostatacancer

Rekommenderad dos av Pamorelin 3,75 mg är 3,75 mg triptorelin (en injektionsflaska) en gång i månaden (var 4:e vecka) som en subkutan eller intramuskulär injektion.

Vid lokaliserad högrisk- eller lokalt avancerad hormonberoende prostatacancer, under och efter strålbehandling har kliniska data visat att strålbehandling som efterföljs av en längre androgen deprivationsbehandling är att föredra framför strålbehandling som efterföljs av en kortare androgen deprivationsbehandling. Se avsnitt 5.1. Behandlingstiden för androgen deprivation som rekommenderas i medicinska riktlinjer för patienter med lokaliserad högrisk- eller lokalt avancerad hormonberoende prostatacancerpatienter som får strålbehandling är 2–3 år.

Patienter med metastatisk kastrationsresistent prostatacancer, som inte har genomgått en kirurgisk kastration och som behandlas med en GnRH-agonist (såsom triptorelin) samt bedömts lämpliga för behandling med abirateronacetat (androgen biosynteshämmare) eller enzalutamid (androgenreceptorhämmare), måste ändå fortsätta stå på behandling med en GnRH-agonist.

Bröstcancer

Rekommenderad dos av Pamorelin 3,75 mg är 3,75 mg triptorelin (en injektionsflaska) en gång i månaden (var 4:e vecka) som en intramuskulär injektion i kombination med tamoxifen eller en aromatashämmare.

Behandling med triptorelin ska påbörjas efter avslutad kemoterapi, när premenopausal status har konstaterats (se avsnitt 4.4).

Behandling med triptorelin måste inledas minst 6–8 veckor innan behandling med aromatashämmare påbörjas. Minst två injektioner av triptorelin (med ett intervall på 4 veckor mellan injektionerna) ska ges innan behandling med aromatashämmare påbörjas.

Behandling med triptorelin får inte avbrytas under behandling med aromatashämmare för att undvika ökning av östrogenkoncentrationen i blodet hos premenopausala kvinnor.

Den rekommenderade behandlingstiden för adjuvant behandling i kombination med annan hormonterapi är upp till 5 år.

Patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion.

Pediatrisk population

Säkerheten och effekten av Pamorelin 3,75 mg har inte fastställts hos nyfödda barn, spädbarn, barn eller ungdomar och därmed är Pamorelin 3,75 mg inte avsett för användning hos dessa åldersgrupper.

Administreringssätt

Som med andra injektionsläkemedel ska injektionsstället regelbundet varieras.

Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet

Eftersom Pamorelin 3,75 mg är en suspension av mikrogranulat måste oavsiktlig intravaskulär injektion strikt undvikas.

Pamorelin 3,75 mg ska ges under övervakning av läkare.

Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot GnRH, dess analoger eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 (se även avsnitt 4.8).

Graviditet och amning.

Bröstcancer hos premenopausala kvinnor: insättande av aromatashämmare innan adekvat ovariell funktionshämning med triptorelin har uppnåtts (se avsnitt 4.2 och 4.4).

4.4 Varningar och försiktighet

Användning av GnRH-agonister kan leda till minskad bentäthet. Hos män tyder preliminära data på att användning av bisfosfonat i kombination med en GnRH-agonist kan minska förlusten av benmineral. Särskild försiktighet är nödvändig hos patienter med ytterligare riskfaktorer för osteoporos (t.ex. kroniskt alkoholmissbruk, rökning, långtidsbehandling med läkemedel som minskar bentätheten, t.ex. antiepileptika eller kortikosteroider, osteoporos i släkten, undernäring).

I sällsynta fall kan behandling med GnRH-agonister leda till avslöjande av tidigare oupptäckt gonadotrop hypofysadenom. Dessa patienter kan uppvisa hypofysapoplexi med plötslig huvudvärk, kräkningar, synpåverkan och oftalmoplegi.

Det finns en ökad risk för depression (som kan vara allvarlig) för patienter som behandlas med GnRH-

agonister, som triptorelin. Patienterna ska informeras om detta och behandlas på lämpligt sätt om symtom uppkommer. Patienter med känd depression ska övervakas noggrant under behandlingen.

Kramper har rapporterats för GnRH-analoger, särskilt hos kvinnor. Vissa av dessa patienter hade riskfaktorer för anfall (såsom tidigare epilepsi, intrakraniella tumörer eller samtidig medicinering med läkemedel som är kända för att utgöra en risk för anfalls). Kramper har också rapporterats hos patienter utan sådana riskfaktorer.

Prostatacancer

Initialt ger triptorelin, liksom andra GnRH-agonister, en övergående ökning av serumtestosteronnivåerna. Detta kan i enstaka fall leda till tillfälligt förvärrade symtom på prostatacancer under de första behandlingsveckorna. För att motverka den initiala ökningen av serumtestosteron och kliniska symtom därav, ska tillägg av administrering av lämplig antiandrogen övervägas i början av behandlingen. Ett fåtal patienter kan uppleva en tillfällig försämring av fynd och symtom på prostatacancer (tumour flare) och en tillfälligt ökad cancerrelaterad smärta (metastassmärta), vilken kan behandlas symtomatiskt.

Som med andra GnRH-agonister har enstaka fall av medullakompression eller urinvägsobstruktion observerats. Om medullakompression eller nedsatt njurfunktion utvecklas, bör konventionell behandling av dessa komplikationer sättas in och i extrema fall en omedelbar orkidektomi (kirurgisk kastration) övervägas. Noggrann övervakning ska ske under de första behandlingsveckorna, särskilt hos patienter med metastaser i ryggkotor och risk för medullakompression samt hos patienter med urinvägsobstruktion.

Efter kirurgisk kastration ger triptorelin ingen ytterligare minskning av testosteronkoncentrationen i serum. Kastrationsnivåer av testosteron i serum som har uppnåtts i slutet av den första månaden, bibehålls så länge patienten får en injektion en gång i månaden (var 4:e vecka). Behandlingens effektivitet kan övervakas genom att mäta testosteronnivåerna och prostataspecifikt antigen i serum.

Långvarig androgen deprivation, antingen genom bilateral orkidektomi eller administrering av GnRH-analoger, är förknippad med en ökad risk för förlust av benmassa och kan leda till benskörhet och en ökad risk för frakturer.

Androgen deprivationsterapi kan förlänga QT-intervallet.

För patienter med QT-förlängning i anamnesen eller med riskfaktorer för QT-förlängning samt för patienter som samtidigt behandlas med andra läkemedel som kan förlänga QT-intervallet (se avsnitt 4.5), bör läkaren bedöma nytta/risk-balansen inklusive risken för Torsades de pointes, innan behandling med Pamorelin påbörjas.

Utöver detta har det, från epidemiologiska data, observerats att patienter kan uppleva metabola förändringar (t.ex. glukosintolerans, fettlever) eller en ökad risk för kardiovaskulär sjukdom under androgen deprivationsbehandling. Prospektiva data har dock inte påvisat att behandling med GnRH-analoger ökar kardiovaskulär mortalitet. Patienter med en betydande risk för metabola eller kardiovaskulära sjukdomar ska utredas noggrant innan behandling påbörjas och följas upp under androgen deprivationsbehandling. Försiktighet ska iakttas vid intramuskulär injektion hos patienter som behandlas med antikoagulantia på grund av en potentiell risk för hematoma på injektionsstället.

Administrering av triptorelin i terapeutiska doser resulterar i en hämning av hypofysens gonadfunktion. Funktionen återställs vanligtvis till den normala efter avslutad behandling. Diagnostiska test av hypofysens gonadfunktion, utförda under behandlingen och efter avslutad behandling med GnRH-analoger, kan därför ge vilseledande svar.

På grund av androgenbrist kan behandling med GnRH-analoger öka risken för anemi. Denna risk bör bedömas hos patienter som behandlas och övervakas på lämpligt sätt.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

Användning hos kvinnor

Det ska fastställas att patienten inte är gravid innan behandling med Pamorelin sätts in.

Användning av GnRH-agonister kan minska bentätheten med ca 1 % per månad under en behandlingsperiod på 6 månader. För varje 10 % minskning av bentätheten ökar risken för fraktur två till tre gånger.

Inga data finns tillgängliga för patienter med kliniskt fastställd osteoporos eller med riskfaktorer för osteoporos (t.ex. kroniskt alkoholmissbruk, rökning, långtidsbehandling med läkemedel som minskar bentätheten, t.ex. anti epileptika eller kortikosteroider, osteoporos i släkten, undernäring, t.ex. anorexi nervosa). Eftersom minskning av bentätheten troligen är mer skadlig hos dessa patienter ska behandling med triptorelin övervägas grundligt på individuell basis och endast påbörjas om fördelarna med behandlingen överväger riskerna. Ytterligare åtgärder för att motverka minskning av bentätheten bör övervägas.

Bröstcancer

För att uppnå adekvat ovariell funktionshämning hos premenopausala kvinnor, ska behandling med triptorelin ges under minst 6–8 veckor före insättandet av en aromatashämmare, och månadsvisa triptorelininjektioner ska ges enligt schema utan avbrott under hela behandlingen med aromatashämmare.

Kvinnor som är premenopausala vid sin bröstcancerdiagnos och som får amenorré efter kemoterapi kan bibehålla fortsatt östrogenproduktion från äggstockarna. Oavsett menstruationsstatus ska premenopausal status fastställas efter kemoterapi och innan insättande av triptorelin, genom att kontrollera att blodkoncentrationen av östradiol och follikelstimulerande hormon (FSH) är inom referensintervallen för premenopausala kvinnor. Detta för att undvika onödig behandling med triptorelin i händelse av kemoterapiinducerad menopaus. Efter insättandet av triptorelin, är det viktigt att kunna fastställa en adekvat ovariell funktionshämning (gonadotropinanalogue-inducerad menopaus) genom en serie mätningar av cirkulerande FSH och östradiol för att avgöra om behandling med aromatashämmare i enlighet med gällande klinisk praxis kan vara lämplig för denna undergrupp av kvinnor. Följaktligen ska ovariell funktionshämning fastställas genom låga blodkoncentrationer av FSH och östradiol före behandlingsstarten med aromatashämmare och mätningar bör upprepas var tredje månad under kombinationsbehandlingen med triptorelin och aromatashämmare. Detta för att undvika en ökning av cirkulerande östrogen genom aromatasinhibitorinducerad rebound-effekt, med efterföljande konsekvenser på bröstcancer. Det är värt att notera att de cirkulerande FSH-nivåerna sänks som svar på gonadotropinanalogue-inducerad ovariell funktionshämning (inducerad menopaus), till skillnad från i en naturlig menopaus där FSH-nivåer höjs.

Triptorelin som används som adjuvant terapi i kombination med tamoxifen eller en aromatashämmare, är associerat med en hög risk för osteoporos. En högre frekvens av osteoporos har rapporterats efter användning av triptorelin i kombination med en aromatashämmare än i kombination med tamoxifen (39 % vs 25 %).

Bentätheten ska mätas innan behandling med triptorelin, särskilt hos kvinnor som har flera riskfaktorer för osteoporos. Dessa patienter ska övervakas noggrant och behandling av, eller förebyggande behandling, mot osteoporos ska initieras vid behov.

Behandling med triptorelin i kombination med tamoxifen eller aromatashämmare av premenopausala kvinnor med hormonreceptorpositiv bröstcancer i tidigt stadium, kräver noggrann bedömning av fördelar och risker.

Patienter som avbrutit sin triptorelinbehandling ska också avbryta sin behandling med

aromatshämmare inom en månad efter den sista dosen av triptorelin (beredningsform som tas en gång i månaden).

Risken för muskuloskeletal påverkan (inklusive ledsmärta eller muskuloskeletal smärta) när triptorelin används i kombination med aromatshämmare är ca 89 % och ca 76 % med tamoxifen.

Den specifikt övervakade biverkningen hypertoni rapporterades med frekvensen mycket vanlig för både triptorelin i kombination med exemestan och triptorelin i kombination med tamoxifen (se avsnitt 4.8). Premenopausala kvinnor med bröstcancer som tar triptorelin i kombination med antingen exemestan eller tamoxifen ska regelbundet övervakas med avseende på kardiovaskulära riskfaktorer och blodtryck.

De specifikt övervakade biverkningarna, hyperglykemi och diabetes, rapporterades med frekvensen vanlig för både triptorelin i kombination med exemestan och triptorelin i kombination med tamoxifen (se avsnitt 4.8). Premenopausala kvinnor med bröstcancer som tar triptorelin i kombination med antingen exemestan eller tamoxifen ska regelbundet övervakas för att upptäcka eventuella riskfaktorer för diabetes genom regelbunden blodsockerövervakning och lämplig anti-diabetesbehandling ska sättas in i förekommande fall, i enlighet med nationella riktlinjer.

Depression förekom hos ungefär 50 % av patienterna som behandlades med triptorelin i kombination med antingen tamoxifen eller exemestan i alla behandlingsgrupper i TEXT- och SOFT-studien, men färre än 5 % av patienterna hade svår depression (grad 3–4). Patienter ska informeras om denna risk och behandlas på lämpligt sätt om symtom uppstår. Patienter som redan har eller tidigare har haft depression ska övervakas noggrant under behandlingen.

Speciell hänsyn ska även tas till förskrivarinformationen hos exemestan och tamoxifen med avseende på säkerhet vid kombinationsbehandling med triptorelin.

Kemoterapi kan framkalla tillfällig amenorré eller en permanent förlust av äggstockarnas funktion på grund av cytotoxiska skador på den gonadala vävnaden. Bevarande av premenopausal status, efter avslutad kemoterapibehandling, ska konfirmeras som rekommenderat i kliniska riktlinjer genom att fastställa att blodkoncentrationerna av östradiol och FSH befinner sig inom referensvärdena för premenopausala kvinnor.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Försiktighet ska iakttas när triptorelin administreras samtidigt med läkemedel som påverkar hypofysens gonadotropinsekretion och övervakning av patientens hormonnivåer rekommenderas.

Eftersom androgen deprivationsterapi kan förlänga QT-intervallet, ska en noggrann övervägning göras av samtidig användning av Pamorelin 3,75 mg med läkemedel som förlänger QT-intervallet, eller med läkemedel som kan framkalla Torsades de pointes såsom klass IA antiarytmika (t.ex. kinidin, disopyramid) eller klass IIIA antiarytmika (t.ex. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), metadon, moxifloxacin, antipsykotika m.fl. (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Graviditet bör uteslutas innan Pamorelin föreskrivs.

Triptorelin ska inte användas under graviditet eftersom samtidig användning av GnRH-agonister teoretiskt sett kan leda till risk för spontan abort eller fostermissbildningar. Före behandling ska potentiellt fertila kvinnor undersökas noggrant för att utesluta graviditet. Icke-hormonella

preventivmetoder ska användas under behandlingen tills menstruationen kommer tillbaka.

Amning

Triptorelin ska inte användas under amning.

Fertilitet

Djurstudier har visat effekter på reproduktionsparametrar (se avsnitt 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Förmågan att framföra fordon och använda maskiner kan dock nedsättas om patienten upplever yrsel, sömnhet eller synrubbingar (som är möjliga biverkningar av behandlingen eller resultat av den underliggande sjukdomen).

4.8 Biverkningar

Allmän tolerans hos män

Eftersom patienter med lokalt avancerad eller metastaserande hormonberoende prostatacancer vanligen är äldre och har andra, för denna åldersgrupp, ofta förekommande sjukdomar, har mer än 90 % av patienterna inkluderade i kliniska prövningar rapporterat biverkningar. Det är ofta svårt att bedöma om det finns ett orsakssamband. De vanligaste rapporterade biverkningarna relaterade till triptorelinbehandling, liksom för andra GnRH-agonister eller vid kirurgisk kastration, berodde på förväntade farmakologiska effekter. Dessa effekter innefattar värmevallningar och minskad libido.

Med undantag för immunoallergiska reaktioner (sällsynta) och reaktioner på injektionsstället (< 5 %) är samtliga biverkningar förväntade i samband med förändringar av testosteronnivån.

Följande rapporterade biverkningar anses åtminstone som möjligen relaterade till triptorelinbehandling. De flesta är kända i samband med biokemisk eller kirurgisk kastration.

Frekvensen av biverkningarna är klassificerad enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ytterligare biverkningar efter marknadsföring Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer				nasofaryngit	
Blodet och lymfsystemet			trombocytos		Anemi
Immunsystemet		hypersensitivitet		anafylaktisk reaktion	anafylaktisk chock
Endokrina systemet					hypofysapoplexi**
Metabolism och nutrition			anorexi, diabetes mellitus, gikt, hyperlipidemi, ökad aptit		
Psykiska störningar	minskad libido	förlust av libido,	insomni, irritabilitet	förvirring, minskad	ångest

Organsystem	<i>Mycket vanliga</i>	<i>Vanliga</i>	<i>Mindre vanliga</i>	<i>Sällsynta</i>	<i>Ytterligare biverkningar efter marknadsföring Ingen känd frekvens</i>
		depression*, humörsvingningar*		aktivitet, eufori	
Centrala och perifera nervsystemet	parestesi i benen	yrsel, huvudvärk	parestesi	försämrat minne	
Ögon			synnedsättning	onormal känsel förnimelse i ögat, synrubbingar	
Öron och balansorgan			tinnitus, vertigo		
Hjärtat			hjärklappning		QT-förlängning* (se avsnitt 4.4 och avsnitt 4.5)
Blodkärl	värmevallningar	hypertoni		hypotoni	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			dyspné, epistaxis	ortopné	
Magtarmkanalen		muntorrhet, illamående	magsmäta, förstoppning, diarré, kräkningar	utspänd buk, dysgeusi, flatulens	
Hud och subkutan vävnad	hyperhidros		akne, alopeci, erytem, pruritus, hudutslag, urtikaria	blåsor, purpura	angio-neurotiskt ödem
Muskuloskeletal a systemet och bindväv	ryggsmärta	muskuloskeletal smärta, smärta i ben och armar	artralgi, skelettsmärta, muskelkramp, muskelsvaghet, myalgi	ledstelhet, ledsvullnad, muskuloskeletal stelhet, osteoartrit	
Njurar och urinvägar			nocturi, urinretention		urininkontinens
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	erektil dysfunktion (inklusive ejakulationssvikt, ejakulationsstörning)	bäckensmärta	gynekomasti, smärta i bröstet, testikelatrofi, testikelsmärta		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	asteni	reaktion vid injektionsstället (inklusive erytem, inflammation och smärta), ödem	letargi, perifert ödem, smärta, stelhet, somnolens	bröstsmärta, dysstasi, influensalik sjukdom, pyrexia	sjukdomskänsla
Undersökningar		viktökning	förhöjt alaninaminotransferas, förhöjt	förhöjt alkaliskt fosfat i blodet	

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ytterligare biverkningar efter marknadsföring Ingen känd frekvens
			aspartataminotransferas, förhöjt blodkreatinin, förhöjt blodtryck, förhöjt blodurea, förhöjt gammaglutamyltransferas, viktminskning		

*Frekvensen baseras på klasseffektfrekvenser gemensamma för alla GnRH-agonister.

**Har rapporterats efter den första injektionen hos patienter med hypofysadenom

Triptorelin orsakar en övergående ökning av testosteronnivåer i serum inom den första veckan efter den initiala injektionen av depotformuleringen. Som en följd av den initiala ökningen av testosteronnivåer kan ett fåtal av patienterna ($\leq 5\%$) uppleva tillfälligt förvärrade sjukdomssymtom från sin prostatacancer (tumour flare), vanligen i form av en ökning av symtom relaterade till urinerig ($< 2\%$) och metastassmärta (5%), som kan behandlas symtomatiskt. Dessa symtom är övergående och försvinner vanligen inom en till två veckor. Enstaka fall av försämring av sjukdomssymtom, antingen urinvägsobstruktion eller medullakompression orsakad av metastaser, har observerats. Av den anledningen ska patienter med metastaser i ryggkotor och/eller övre eller nedre urinvägsobstruktion noggrant övervakas under de första behandlingsveckorna (se avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet).

Användning av GnRH-agonister för att behandla prostatacancer kan förknippas med ökad förlust av benmassa och kan leda till osteoporos och ökar risken för skelettfaktur. Det kan också medföra en felaktig diagnos av skelettmastaser.

Ökat antal lymfocyter har rapporterats hos patienter i samband med GnRH-analogbehandling. Antagligen är denna sekundära lymfocytos relaterad till GnRH-inducerad kastration och synes påvisa att könshormoner är involverade i tillbakabildningen av brässen.

Tryckkänsliga infiltrationer på injektionsstället har rapporterats som mindre vanlig biverkning för andra triptorelinläkemedel efter subkutan injektion.

Patienter som behandlas under lång tid med GnRH-analoger i kombination med strålbehandling kan få fler biverkningar, främst gastrointestinala som kan härledas till strålbehandlingen.

Allmän tolerans hos kvinnor (se avsnitt 4.4)

På basen av tillgängliga data från kliniska studier där kvinnor behandlades med triptorelin i andra fall än som adjuvant behandling för bröstcancer (korttidsbehandling upp till 6 månader) var de vanligaste rapporterade biverkningarna (förväntade hos 10% av kvinnor eller mer) som en följd av minskade östrogennivåer huvudvärk, minskad libido, sömnstörningar, humörsvängningar, dyspareuni, dysmenorré, genital blödning, ovariellt hyperstimuleringsyndrom, ovariell hypertrofi, bäckensmärta, magsmärta, torrhet i vulva och vagina, hyperhidros och värmevallningar.

Följande biverkningar, ansedda som åtminstone möjligen relaterade till triptorelinbehandling, har rapporterats. De flesta av dessa är kända i samband med kemisk eller kirurgisk kastration. Frekvensen av biverkningarna är klassificerad enligt följande: *mycket vanliga* ($\geq 1/10$); *vanliga* ($\geq 1/100$, $< 1/10$); *mindre vanliga* ($\geq 1/1000$, $< 1/100$). Frekvensen av biverkningar som rapporterats

efter marknadsintroduktion kan inte fastställas och deras frekvens anges därför som ”ingen känd frekvens”.

Organsystem	<i>Mycket vanliga</i>	<i>Vanliga</i>	<i>Mindre vanliga</i>	<i>Ingen känd frekvens</i>
Immunsystemet		hypersensitivitet		anafylaktisk chock
Endokrina systemet				hypofysapoplexi** *
Metabolism och nutrition			minskad aptit, vätskeretention	
Psykiska störningar	sömnrubbingar (såsom insomni), humörförändringar, minskad libido	depression*, nervositet	affektlabilitet, ångest, depression**, desorientering	förvirring
Centrala och perifera nervsystemet	huvudvärk	yrsel	dysgeusi, hypoestesi, synkope, försämrat minne, uppmärksamhetsstörning, parestesi, tremor	kramper****
Ögon			torra ögon, synnedsättning	synrubbingar
Öron och balansorgan			vertigo	
Hjärtat			hjärtklappning	
Blodkärl	värmevallningar			hypertoni
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			dyspné, epistaxis	
Magtarmkanalen		illamående, magsmäta, magbesvär	utspänd buk, muntorrhet, flatulens, sår i munnen, kräkningar	diarré
Hud och subkutan vävnad	akne, hyperhidros, seborré		alopeci, torr hud, hirsutism, lossande nagel, pruritus, hudutslag	angioneurotiskt ödem, urtikaria
Muskuloskeletal systemet och bindväv		artragi, muskelspasm, smärta i ben och armar	ryggsmärta, myalgi	muskelsvaghet
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	bröstsjukdomar, dyspareuni, genital blödning (såsom vaginal blödning, bortfallsblödning), ovariellt hyperstimuleringsyndrom, ovariell hypertrofi, bäckensmäta, torrhet i vulva och vagina	smärta i bröstet	coital blödning, cystocele, menstruationsrubbingar (såsom dysmenorré, metrorragi och menorrage), ovariecysta, vaginal flytning	amenorré
Allmänna symtom och/eller symtom på administreringsstället	asteni	reaktion vid injektionsstället (inklusive smärta, svullnad, erytem och inflammation), perifert ödem		pyrexia, sjukdomskänsla

Undersökningar		viktökning	viktminskning	förhöjt alkaliskt fosfatas, förhöjt blodtryck
-----------------------	--	------------	---------------	---

Biverkningstabellen baseras på kliniska data om användning av olika beredningsformer av triptorelin för andra indikationer än bröstcancer (t.ex. kvinnlig infertilitet, endometriosis och behandling av livmoderfibrom före operation) samt klasseffekter av GnRH-agonister.

* Långvarig användning: Frekvensen baseras på klasseffektfrekvenser gemensamma för alla GnRH-agonister.

** Kortvarig användning: Frekvensen baseras på klasseffektfrekvenser gemensamma för alla GnRH-agonister.

*** Har rapporterats efter den första injektionen hos patienter med hypofysadenom

**** Efter godkännandet för försäljning, har kramper rapporterats hos patienter som fått GnRH-analoger, inklusive triptorelin.

I början av behandlingen under den initiala ökningen av östradiolnivåer i plasma är det mycket vanligt ($\geq 10\%$) att symtomen på endometriosis (inklusive bäckensmärta och dysmenorré) förvärras. Dessa symtom är övergående och försvinner vanligen inom en till två veckor.

Genital blödning (inklusive menorrhagi och metrorragi) kan uppträda under månaden efter den första injektionen.

Användning av preparatet för behandling av infertilitet i kombination med gonadotropiner kan leda till ovariellt hyperstimuleringsyndrom. Ovariell hypertrofi, bäckensmärta och/eller magsmärta kan förekomma (se avsnitt 4.4).

Långvarig användning av GnRH-analoger kan leda till förlust av benmassa, som är en riskfaktor för osteoporos.

Bröstcancer

Under de 5 åren som TEXT- och SOFT-studierna pågick var de vanligast observerade biverkningarna för triptorelinbehandling i kombination med tamoxifen eller aromatashämmare, värmevallningar, muskuloskeletala symtom, trötthet, sömnlöshet, hyperhidros, torrhet i vulva och vagina samt depression.

Frekvenserna för de biverkningar som rapporterats med triptorelin i kombination med tamoxifen (N=2325) eller exemestan (N=2318) visas i följande tabell. Klassificering är följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$).

Organsystem	Mycket vanliga $\geq 1/10$	Vanliga $\geq 1/100$, $< 1/10$	Mindre vanliga $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$	Sällsynta $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$
Immunsystemet		hypersensitivitet		
Metabolism och nutriton		diabetes mellitus (glukosintolerans) hyperglykemi		
Psykiska störningar	insomnia, minskad libido, depression			
Centrala och perifera nervsystemet			cerebral ischemi, blödning i centrala nervsystemet	
Hjärtat	värmevallningar, hypertoni		myokardiell ischemi	QT-förlängning
Blodkärl		emboli		
Magtarmkanalen	illamående			
Hud och subkutan vävnad	hyperhidros			
Muskuloskeletala systemet och bindväv	muskuloskeletala störning, osteoporos	fraktur		

Njurar och urinvägar	urininkontinens			
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	dyspareuni, torrhet i vulva och vagina			
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	trötthet	reaktion vid injektionsstället		

För att fullständigt beskriva biverkningsprofilen för ovariell funktionshämning i kombination med med endera exemestan eller tamoxifen, ska de biverkningar av triptorelin som identifierats hos kvinnor och män i tabellerna ovan även beaktas utöver ovanstående identifierade biverkningarna.

Osteoporos har rapporterats i högre frekvens när triptorelin har använts i kombination med exemestan än i kombination med tamoxifen (39 % mot 25 %) (se avsnitt 4.4).

Muskuloskeletala symtom och frakturer har också oftare rapporterats i kombination med exemestan än i kombination med tamoxifen (89 % mot 76 % och 6,8 % mot 5,2 %).

Hypertension, som man tittat särskilt på, har rapporterats som ”mycket vanlig” biverkning både när triptorelin har kombinerats med exemestan och med tamoxifen (exemestan: 23 %, tamoxifen: 22 %).

Hyperglykemi och diabetes, som man också tittat särskilt på, har rapporterats med samma frekvens både när triptorelin har kombinerats med exemestan och med tamoxifen (hyperglykemi: exemestan, 2,6 % och tamoxifen, 3,4 %, diabetes: exemestan, 2,3 % och tamoxifen, 2,3 %).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Administreringsätt och farmaceutiska egenskaper av Pamorelin 3,75 mg gör oavsiktlig eller avsiktlig överdosering osannolik. Erfarenhet av överdosering hos människa saknas. Djurstudier tyder på att inga andra effekter än avsedda terapeutiska effekter på könshormonkoncentration och reproduktionsorgan visar sig vid höga doser av Pamorelin 3,75 mg. Om överdosering skulle inträffa är symptomatisk behandling indicerad.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Hormoner och liknande medel, gonadotropinfrisättande hormonanaloger.

ATC-kod: L02A E04

Verkningsmekanism och farmakodynamisk effekt

Vid kontinuerlig tillförsel i terapeutiska doser verkar triptorelin, en GnRH-agonist, som en potent hämmare av gonadotropinsekretionen. Djur- och humanstudier visar initialt en övergående ökning av nivåerna av luteiniseringshormon (LH), follikelstimulerande hormon (FSH), testosteron hos handjur

respektive manliga patienter efter administrering av triptorelin. Kontinuerlig tillförsel av triptorelin resulterar emellertid i minskad sekretion av LH och FSH och en hämning av testikulär och ovarial steroidgenes. Hos män sker en minskning i av testosteronnivåerna i serum till nivåer som normalt ses efter kirurgisk kastration inom 2 till 4 veckor efter behandlingsstart. Detta leder till en åtföljande atrofi av de yttre könsorganen. Effekten är i regel reversibel efter avslutad behandling.

I experimentella modeller resulterade tillförsel av triptorelin i en hämning av tillväxt av vissa hormon känsliga prostatatumörer hos djur.

Klinisk effekt och säkerhet

Prostatacancer

Efter en intramuskulär injektion av Pamorelin 3,75 mg till friska frivilliga män ökade serumtestosteronnivåerna först till högsta nivå vid dag 4 för att sedan sjunka till låga nivåer efter 4 veckor. 8 veckor efter injektionen hade testosteronnivåerna ökat igen. En liknande förändring i testosteronnivåer observerades hos patienter med avancerad prostatacancer vilka injicerades intramuskulärt med triptorelinembonat. Efter den andra injektionen bibehölls testosteronnivåerna inom kastrationsgränsen.

Hos patienter med lokalt avancerad prostatacancer visade flera randomiserade långtidsstudier på fördelar med androgendprivationsterapi i kombination med strålning jämfört med endast strålbehandling (RTOG 85-31, RTOG 86-10, EORTC 22863, D'Amico *et al.*, JAMA, 2008).

I en randomiserad klinisk fas III-studie (EORTC 22961) som omfattade 970 patienter med lokalt avancerad prostatacancer (främst T2c-T4 med några T1c-T2b patienter med patologiska regionala nodala metastaser) varav 483 randomiserades till androgen suppressionsbehandling under kort tid (6 månader) i kombination med strålbehandling och 487 randomiserades till långtidsbehandling (3 år), analyserades (non-inferiority analys) jämförbarheten mellan korttids- med långtidshormonbehandlingen under och efter LHRH-agonistbehandlingen. LHRH-agonistbehandlingen innefattande huvudsakligen triptorelin (62,2 %) eller goserelin (30,1 %).

Den totala mortaliteten vid 5 år i gruppen som fick korttidshormonbehandling och gruppen som fick långtidshormonbehandling 19,0 % respektive 15,2 %, med en relativ risk på 1,42 (övre ensidig 95,71 % CI = 1,79; och tvåsidig 95,71 % CI = [1,09, 1,85], $p = 0,65$ för non-inferiority och $p = 0,0082$ för post-hoc test av skillnad mellan behandlingsgrupperna. Mortaliteten vid 5 år specifikt relaterad till prostatacancer i gruppen som fick korttidshormonbehandling och i gruppen som fick långtidshormonbehandling var 4,78 % respektive 3,2 %, med en relativ risk på 1,71 (95 % CI = [1,14–2,57], $p = 0,002$).

Total livskvalitet mätt med hjälp av QLQ-C30 skilde sig inte signifikant mellan de två grupperna ($p = 0,37$).

Grunden för indikationen lokaliserad högriskprostatacancer är baserad på publicerade studier med strålbehandling i kombination med GnRH-analoger. Analyser av kliniska data från fem publicerade studier (EORTC 22863, RTOG 85-31, RTOG 92-02, RTOG 86-10, och D'Amico *et al.*, JAMA, 2008), visar samtliga på fördel för GnRH-analog i kombination med strålbehandling. Tydlig differentiering av respektive studiepopulation för indikationerna lokalt avancerad prostatacancer och lokaliserad högriskprostatacancer var inte möjlig i de publicerade studierna.

Hos patienter med metastaserad kastrationsresistent prostatacancer, har kliniska studier visat nyttan av att lägga till abirateronacetat (en androgen biosynteshämmare) eller enzalutamid (en androgenreceptorhämmare) till GnRH-analogbehandlingen (såsom triptorelin).

Bröstcancer

Kliniska studier utförda hos premenopausala kvinnor med hormonreceptorpositiv bröstcancer i tidigt stadium, har gjorts med triptorelin för att undertrycka äggstockssekretionen av östradiol (den

huvudsakliga källan till östrogen). Baserat på de studier som gjordes på friska kvinnor och kvinnor med endometrios, uppnås effekt av triptorelin 3–4 veckor efter administrering.

I två fas III studier (SOFT och TEXT) undersöktes fördelarna med 5-årig behandling av ovariell funktionshämning i kombination med tamoxifen jämfört med kombination med aromatashämmaren (exemestan) hos premenopausala kvinnor med hormonreceptorpositiv bröstcancer i tidigt stadium.

Triptorelin var den huvudsakliga behandlingsmetoden som användes för att uppnå ovariell funktionshämning (91 % av de randomiserade patienterna i SOFT-studien och 100 % i TEXT-studien). De resterande 9 % av kvinnorna i SOFT-studien hade genomgått en bilateral ooforektomi eller bilateral ovariestrålbehandling.

SOFT-studien inkluderade patienter som efter bröstkirurgi förblev premenopausala efter avslutad adjuvans eller neoadjuvant kemoterapi, samt premenopausala kvinnor som inte hade fått kemoterapi och för vilka adjuvans med tamoxifen monoterapi ansågs som lämplig behandling. Patienterna randomiserades för att erhålla exemestan i kombination med ovariell funktionshämning (E+OFS), tamoxifen i kombination med ovariell funktionshämning (T+OFS) eller tamoxifen (T) som monoterapi. I TEXT-studien inkluderades kvinnor som efter bröstkirurgi, randomiserades till behandling med T+OFS eller E+OFS; de som fick kemoterapi påbörjade det samtidigt som med GnRH-analogen, efter randomiseringen. Effektiviteten i båda studierna uppmättes med användning av den primära ändpunkten för 5-årig sjukdomsfri överlevnad (disease-free survival, DFS) och sekundära ändpunkter för bröstcancerfritt intervall (breast cancer-free interval, BCFI), framtida återfallsfria intervall (distant recurrence-free interval, DRFI) och övergripande överlevnad (overall survival, OS).

SOFT-studiens resultat

SOFT-studien var designad för att svara på frågan om mervärdet av att lägga till OFS till tamoxifen som adjuvant behandling av premenopausala kvinnor med hormonreceptorpositiv bröstcancer i tidigt stadium.

Denna OFS-frågeställning jämförde DFS mellan patienter som slumpmässigt tilldelats T+OFS kontra monoterapi med T. Vid medianuppföljning 67 månader (5,6 år) rapporterades DFS-händelser för 299/2033 patienter (14,7 %) i avsikt-att-behandla-populationen (intention-to-treat, ITT).

Sammanlagt fick 53,3 % av patienterna tidigare kemoterapi (dvs patienter som tenderade att ha stor risk för återkommande bröstcancer). Den absoluta skillnaden vid 5 år var mer anmärkningsvärd bland patienter som tidigare fick kemoterapi: DFS, 80,7 % (T+OFS) jämfört med 77,1 % (T) (Tabell 1).

Tabell 1 OFS-frågeställningen: 67-månaders effektergebnat för patienter som tidigare fick kemoterapi (ITT-populationen)

Effektivitet ändpunkter	T monoterapi N = 542		T+OFS N = 542		T monoterapi mot T+OFS Riskförhållande (95 % CI)
	Händelser	Händelsefria värden (%)	Händelser	Händelsefria värden (%)	
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)
OS[b]	57	90,9	39	94,5	0,64 (0,42–0,96)

BCFI = bröstcancerfritt intervall (breast cancer-free interval), DFS = sjukdomsfri överlevnad, DRFI = framtida återfallsfria intervall aika (distant recurrence-free interval), ITT = avsikt-att-behandla (intention-to-treat), OFS = ovariell funktionshämning (ovarian function suppression), OS = övergripande överlevnad (overall survival), T = tamoxifen

a Sjukdomsfri överlevnad = den första förekomsten av lokal eller avlägsen återkommande, kontralateral bröstcancer, eller död från vilken som helst orsak.

b Övergripande överlevnadsdata ofullgången vid 67 månader.

Kombinerade resultat från SOFT- och TEXT studierna

TEXT studien var designad att utvärdera aromatshämmare (exemestan) vid adjuvansbehandling av premenopausala kvinnor med hormonreceptorpositiv bröstcancer i tidigt stadium och som behandlas med OFS.

I analysen gällande studiefrågan om aromatshämmare studerades både TEXT- och SOFT-studierna och DFS hos patienterna som slumpmässigt tilldelades E+OFS kontra T+OFS jämfördes.

Vid medianuppföljning 68 månader (5,7 år), rapporterades DFS-händelser för 514/4690 patienter (11,0 %) i ITT-populationen. Sammantaget förbättrades den uppskattade 5-åriga DFS med 91,1 % (95 % CI, 89,7 % till 92,3 %) bland patienter som behandlades med E+OFS kontra 87,3% (95 % CI, 85,7 % till 88,7 %) bland patienter som behandlades med T+OFS (riskförhållande (HR) = 0,717; 95 % CI, 0,602 till 0,855; p = 0,0002). Tabell 2 visar effektresultatet för patienter som fick tidigare kemoterapi i analysen gällande aromatshämmaren.

Tabell 2 Frågeställningen gällande aromatshämmaren: 68-månaders effektresultat för patienter som tidigare fick kemoterapi (ITT populationen)

Effektivitet ändpunkter	E+OFS N = 544		T+OFS N = 543		Riskförhållande E+OFS mot T+OFS (95 % CI)
	Händelser	Händelsefria värden (%)	Händelser	Händelsefria värden (%)	
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)
OS[b]	46	91,8	35	94,1	1,387 (0,894–2,154)

BCFI = bröstcancerfritt intervall (breast cancer-free interval), DFS = sjukdomsfri överlevnad (disease-free survival), E = exemestan, DRFI = framtida återfallsfria intervall (distant recurrence-free interval), ITT = avsikt-att-behandla (intention-to-treat), OFS = ovariell funktionshämning (ovarian function suppression), OS = övergripande överlevnad (overall survival), T = tamoxifen

a Sjukdomsfri överlevnad = den första förekomsten av lokal eller avlägsen återkommande, kontralateral bröstcancer, eller död från vilken som helst orsak.

b Övergripande överlevnadsdata ofullgången vid 68 månader.

En uppdaterad analys efter en uppföljning på 8 år (median), har bekräftat den positiva nytta/riskprofilen för 5-årig triptorelinbehandling.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Hos män

Absorption

Efter en intramuskulär injektion av Pamorelin 3,75 mg hos friska frivilliga män var den genomsnittliga toppkoncentrationen av triptorelin i serum 28,4 ng/ml efter 1–3 timmar och 0,084 ng/ml 4 veckor efter injektionen. Den absoluta biotillgängligheten av intramuskulärt administrerat triptorelin var ca 83 % jämfört med intravenöst administrerat triptorelin. Ingen signifikant ackumulering har påvisats vid upprepad intramuskulär administrering av Pamorelin 3,75 mg varje månad.

Distribution

Resultat från farmakokinetiska studier utförda på friska män visar att triptorelin uppvisar trifasisk distribution och elimination med halveringstider på ca 6 minuter, 45 minuter och 3 timmar efter en intravenös bolusdos.

Efter intravenös injektion av 0,5 mg triptorelin är distributionsvolymen för triptorelin vid steady state ca 30 l hos friska frivilliga män. Eftersom det saknas bevis för att triptorelin, vid kliniskt relevanta koncentrationer, binds till plasmaproteiner är proteinbindningsinteraktioner osannolika.

Biotransformation

Triptorelins metaboliter har inte fastställts hos människa. I humanstudier tyder emellertid farmakokinetiska data på att C-terminala fragment producerade genom vävnadsnedbrytning antingen bryts ned fullständigt i vävnaderna eller snabbt bryts ned ytterligare i plasma, eller utsöndras via njurarna.

Eliminering

Triptorelin elimineras både via levern och njurarna. Efter intravenös injektion av 0,5 mg triptorelin till friska frivilliga män utsöndrades 42 % i urinen som oförändrad triptorelin, vilket ökade till 62 % hos personer med nedsatt leverfunktion. Eftersom kreatininclearance (Cl_{creat}) hos friska frivilliga var 150 ml/min och endast 90 ml/min hos personer med nedsatt leverfunktion, tyder detta på att levern är den mest betydande elimineringsvägen. Hos dessa friska frivilliga var den verkliga halveringstiden för triptorelin 2,8 timmar och totalt clearance av triptorelin 212 ml/min bestående av eliminering via levern och njurarna.

Hos kvinnor

Efter en intramuskulär injektion av Pamorelin 3,75 mg hos friska premenopausala kvinnor, observerades den maximala koncentrationen (C_{max}) av triptorelin cirka 2 timmar efter administrering och det geometriska medelvärdet för C_{max} var 18,5 ng/ml.

Andra särskilda patientgrupper

Efter intravenös injektion av 0,5 mg triptorelin till personer med lätt nedsatt njurfunktion (Cl_{creat} 40 ml/min), var halveringstiden för triptorelin 6,7 timmar. Hos personer med allvarligt nedsatt njurfunktion (Cl_{creat} 8,9 ml/min) var halveringstiden 7,81 timmar och hos patienter med nedsatt leverfunktion (Cl_{creat} 89,9 ml/min) 7,65 timmar.

Hur farmakokinetiken för triptorelin påverkas av ålder och ras har inte studerats systematiskt. Farmakokinetiska data erhållna från unga (20–22 år) friska frivilliga män, med ett förhöjt kreatininclearance (ca 150 ml/min), visade dock att triptorelin eliminerades dubbelt så fort hos den yngre populationen. Detta beror på att triptorelinclearance är korrelerat till total kreatininclearance, som minskar med åldern.

Med anledning av den stora säkerhetsmarginalen för triptorelin och eftersom Pamorelin 3,75 mg är en depåformulering rekommenderas ingen dosjustering hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion.

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

Det farmakokinetiska/farmakodynamiska förhållandet för triptorelin kan inte utvärderas på ett enkelt sätt, eftersom det är icke-linjärt och tidsberoende. Sålunda inducerar triptorelin en dosberoende ökning av LH- och FSH-frisättning efter snabb tillförsel hos personer som inte tidigare har behandlats.

Administrerad som en depåformulering stimulerar triptorelin LH- och FSH-sekretionen under de första dagarna efter given dos och som en följd även testosteronsekretionen. Resultaten från olika biotillgänglighetsstudier visar att maximal ökning av testosteron uppnås efter ungefär 4 dagar med en ekvivalent C_{max} , vilken är oberoende av frisättningshastigheten för triptorelin. Denna initiala effekt upprätthålls inte trots kontinuerlig tillförsel av triptorelin utan följs av en progressiv minskning av testosteronnivåerna. Även i detta fall kan triptorelinexponeringen variera märkbart utan en generell effekt på testosteronkoncentrationerna.

Efter en intramuskulär injektion av Pamorelin 3,75 mg hos friska premenopausala kvinnor, var tiden till östradiol suppression ca 4,2 dagar (geometriskt medelvärde) och östradiol suppressionen varade ca 26,7 dagar (geometriskt medelvärde). Trots stora interindividuella skillnader, sågs generellt en östradiol suppression 5 dagar efter administrering av Pamorelin 3,75 mg som varade i ca 30 dagar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxiciteten av triptorelin mot extragenitala organ är låg. Observerade effekter var huvudsakligen relaterade till farmakologiska effekter av triptorelin som orsakade försämring av sjukdomen.

I kroniska toxicitetsstudier vid kliniskt relevanta doser inducerade triptorelin makro- och mikroskopiska förändringar i reproduktionsorganen på råttor, hund och apa av hankön. Detta ansågs vara en följd av undertryckt gonadfunktion orsakad av läkemedlets farmakologiska effekt. Förändringarna var delvis reversibla vid tillfrisknande. Triptorelin framkallade inte någon embryotoxicitet, teratogenicitet eller några effekter på avkommans utveckling (F1-generationen) eller dess reproduktionsförmåga efter subkutan administrering av 10 mikrogram/kg till råttor dagarna 6 till 15 under dräktigheten. Vid 100 mikrogram/kg observerades en minskning av moderns vikt och ett ökat antal resorptioner.

Triptorelin är inte mutagen *in vitro* eller *in vivo*. Efter 18 månaders behandling har ingen cancerogen effekt observerats hos möss, vilka har behandlats med triptorelin i doser upp till 6000 mikrogram/kg. En 23 månaders karcinogenicitetsstudie på råttor har visat en nästan 100 % incidens av benigna hypofystumörer vid alla dosnivåer, med prematur död som följd. En ökad incidens av hypofystumörer hos råttor är en vanlig effekt i samband med GnRH-agonistbehandling. Den kliniska relevansen är inte känd.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Pulver:

poly (d,l-laktid-koglykolid)
mannitol
karmellosnatrium
polysorbat 80

Spädningsvätska:

vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas skall detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

3 år.

Färdigblandad suspension ska användas omedelbart.

Ur mikrobiologisk synvinkel ska beredd suspension användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstiderna och förvaringsvillkoren före administrering användarens ansvar och ska normalt inte överskrida 24 timmar vid 2 °C till 8 °C.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaska med pulver: 6 ml genomskinlig ljusbrun (typ I glas) injektionsflaska med brombutylpropp och aluminiumlock med purpurfärgad flip-off-kapsyl.

Ampull med vätska: genomskinlig, färglös ampull (typ I glas) innehållande 2 ml steril spädningsvätska för suspension.

Förpackning innehållande:

- 1 injektionsflaska, 1 ampull och 1 blister innehållande 1 injektionsspruta och 2 injektionsnålar
- 3 injektionsflaskor, 3 ampuller och 3 blister innehållande 1 injektionsspruta och 2 injektionsnålar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Suspension för injektion ska rekonstitueras med aseptisk teknik och endast genom att använda medföljande ampull med spädningsvätska.

Instruktionerna för beredning som följer här och som anges i bipacksedeln måste följas strikt.

Spädningsvätskan dras upp i medföljande spruta genom att använda nålen (20 G, utan stickskydd) som är avsedd för att bereda suspensionen för injektion och överförs till injektionsflaskan med pulver. Pulvret rekonstitueras genom att försiktigt skaka injektionsflaskan från sida till sida i en pendlande rörelse tillräckligt länge för att få en homogen, mjölkliknande suspension. Vänd inte injektionsflaskan upp och ner.

Det är viktigt att kontrollera att det inte finns kvar osuspenderat pulver i flaskan. Den erhållna suspensionen dras tillbaka i sprutan, utan att vända på injektionsflaskan. Nålen ska sedan bytas ut till injektionsnålen (20 G med stickskydd) och injektionen ges.

Eftersom produkten är en suspension ska den injiceras direkt efter beredning för att undvika utfällning.

Endast avsett för engångsbruk.

Använda nålar, eventuellt oanvänd suspension eller annat avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

22062

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

02.11.2007/08.03.2010

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

15.01.2025