

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Pamorelin 11,25 mg injektiokuiva-aine ja liuotin, depotsuspensiota varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää triptoreliiniembonaattia vastaten 11,25 mg triptoreliinia. Kun on lisätty 2 ml liuotinta, 1 ml valmista suspensiota sisältää 5,625 mg triptoreliinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine ja liuotin, depotsuspensiota varten.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Pamorelin 11,25 mg on tarkoitettu paikallisesti edenneen tai metastasoituneen hormoniriippuvaisen prostatasyövän hoitoon.

Pamorelin 11,25 mg on tarkoitettu suuren riskin paikallisen tai paikallisesti edenneen hormoniriippuvaisen prostatasyövän hoitoon yhdistelmänä sädehoidon kanssa. Ks. kohta 5.1.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Pamorelin 11,25 mg -valmisteen suositeltu annos on 11,25 mg triptoreliinia (yksi injektiopullo) joka 3. kuukausi (12. viikko) yhtenä lihaksensisäisenä injektiona.

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

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

Munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavat

Annosta ei tarvitse muuttaa munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavilla.

Pediatriset potilaat

Pamorelin 11,25 mg:n turvallisuutta ja tehoa ei ole selvitetty vastasyntyneillä, vauvaikäisillä, lapsilla eikä nuorilla. Tämän vuoksi Pamorelin 11,25 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 11,25 mg on mikrorakeinen suspensio, tahatonta suonensisäistä injektiota tulee ehdottomasti välttää.

Pamorelin 11,25 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).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

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

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

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 antiandrogenilääkityksen lisäämistä hoitoon vähentämään seerumin testosteronipitoisuuden nousua ja kliinisten oireiden pahenemista.

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

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

Kirurgisen 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 joka 3. kuukausi (12. viikko). Hoidon tehoa voidaan seurata mittaamalla seerumin testosteronin ja prostataspesifisen antigeenin pitoisuuksia.

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

Androgeenideprivaatiohoito voi pidentää QT-aikaa.

Potilailla, joilla on todettu QT-ajan pidentyminen tai sen riskitekijöitä, sekä potilailla jotka saavat samanaikaisesti QT-aikaa mahdollisesti pidentäviä lääkkeitä (katso kohta 4.5), lääkärin pitäisi arvioida hyöty–haitta-profiili ottaen huomioon kääntyvien kärkien takykardian mahdollisuus ennen kuin Pamorelin 11,25 mg -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.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli se on olennaisesti natriumiton.

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 11,25 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 He delmällisyys, raskaus ja imetys

Pamorelin 11,25 mg ei ole tarkoitettu käytettäväksi naisilla.

Eläinkokeissa on ilmennyt vaikutuksia 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

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

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

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

Elinjärjestelmä	<i>Hyvin yleinen</i>	<i>Yleinen</i>	<i>Melko harvinainen</i>	<i>Harvinainen</i>	<i>Markkinoille tulon jälkeen ilmoitetut haittavaikutukset</i> <i>Yleisyys tuntematon</i>
<i>Infektiot</i>				nenänielutulehdus	
<i>Veri ja imukudos</i>			trombosytoosi		
<i>Immuunijärjestelmä</i>		yliherkkyys		anafylaktinen reaktio	anafylaktinen sokki
<i>Umpieritys</i>					aivolisäkkeen apopleksia**
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>			ruokahaluttomuus, diabetes mellitus, kihti, hyperlipidemia, lisääntynyt ruokahalu		
<i>Psyykkiset häiriöt</i>	heikentynyt libido	libidon menetys, masennus*, mielialan vaihtelut*	unettomuus, ärtyneisyys	sekavuustila, vähentynyt aktiivisuus, euforia	ahdistuneisuus
<i>Hermosto</i>	alaraajojen tuntohäiriöt	huimaus, päänsärky	tuntohäiriöt	muistin heikkeneminen	
<i>Silmät</i>			näön heikkeneminen	outo tunne silmässä, näköhäiriöt	
<i>Kuulo ja tasapainoelin</i>			tinnitus, vertigo		
<i>Sydän</i>			sydämentykytyys		QT-ajan pidentyminen* (katso kohdat 4.4 ja 4.5)
<i>Verisuonisto</i>	kuumat aallot	kohonnut verenpaine		matala verenpaine	

<i>Hengityselimet rintakehä ja välikarsina</i>			hengenahdistus, nenäverenvuoto	ortopnea	
<i>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, lihasheikkous, lihaskipu	nivelten jäykkyys, nivelten turpoaminen, tuki- ja liikuntaelinten jäykkyys, osteoartriitti	
<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>			yöaikainen virtsaistarve, virtsaumpi		virtsanpidätysky- vyttömyys
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>	erektiohäiriöt (myös ejakulaatiokyvyt- ttömyys, ejakulaatiohäiri- ö)	lantiokipu	gynekomastia, rintojen kipeytyminen, kivesten surkastuminen, kivesten kipu		
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	voimattomuus	injektiokohdan reaktiot (myös punoitus, tulehdus ja kipu), turvotus	letargia, perifeerinen turvotus, kipu, jäykkyys, uneliaisuus	rintakipu, vaikeus seistä, influenssan tapaiset oireet, kuume	sairauden tunne
<i>Tutkimukset</i>		painonnousu	alaniiniaminotran- sferaaasin nousu, aspartaattiaminot- ransferaaasin nousu, veren kreatiniinipitoisu- uden nousu, verenpaineen nousu, veren ureapitoisuuden nousu, gammaglutamyyl- itransferaaasin nousu, painonlasku	lisääntynyt alkalisen fosfataasin määrä veressä	

*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 (tuumorilehdusta), joka ilmenee yleensä virtsaamiseen liittyvien oireiden lisääntymisenä ($< 2\%$) ja metastaasikipuna (5%), joita voidaan hoitaa oireenmukaisesti. Nämä oireet ovat ohimeneviä ja

häviävät yleensä yhdessä tai kahdessa viikossa. Yksittäisillä potilailla on esiintynyt taudin oireiden pahenemista, joko virtsateiden obstruktiota tai etäpesäkkeiden aiheuttamaa selkäytimen kompressiota. Tämän vuoksi ensimmäisten hoitoviikkojen aikana on seurattava tarkkaan potilaita, joilla on etäpesäkkeitä selkärangassa ja/tai ylempien tai alempien virtsateiden obstruktiota (ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet).

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

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

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta 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 11,25 mg -valmisteiden farmaseuttiset ominaisuudet ja sen antotapa tekevät vahingossa tapahtuvan tai tahallisen yliannostuksen epätodennäköiseksi. Ihmisellä tapahtuneesta yliannostuksesta ei ole kokemusta. Eläintutkimusten perusteella näyttää siltä, että suuret annokset Pamorelin 11,25 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), follikkelia stimuloivan hormonin (FSH) ja testosteronin pitoisuuksien kohoaminen.

Pitkäaikainen ja jatkuva triptoreliinin anto johtaa kuitenkin 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 hormoniriippuvaisen prostatakasvainten kasvua kokeellisissa malleissa.

Kliininen teho ja turvallisuus

Pamorelin 11,25 mg -valmisteen anto edennyttä prostatasyöpää sairastaville kolmena lihaksensisäisenä injektiona (9 kuukautta) sai neljän viikon kuluttua aikaan kastratiota vastaavat testosteronitasot 97,6 %:lla potilaista, jotka saivat kolmen kuukauden hoitoannoksen ja 92,5 %:lla potilaista, jotka saivat yhden kuukauden hoitoannoksen ja kastratiota vastaavien testosteronitasojen säilymisen toisesta hoitokuukaudesta lähtien koko 9 kuukauden hoidon ajan.

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

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

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

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

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

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

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen:

Prostataasyöpää sairastaville potilaille lihakseen annetun kerta-annoksen jälkeen Pamorelin 11,25 mg:n t_{\max} oli 2 (2-6) tuntia ja C_{\max} (0-85 vrk) oli 37,1 (22,4-57,4) ng/ml. Triptoreliini ei kertynyt elimistöön 9 kuukautta kestäneen hoidon aikana.

Jakautuminen:

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

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

Metabolia:

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

Eliminaatio:

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

Muut erityisryhmät:

Kun kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa (Cl_{creat} 40 ml/min) sairastaville annettiin 0,5 mg triptoreliiniä laskimoon, sen puoliintumisaika oli 6,7 tuntia. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla (Cl_{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-vuotiailla terveillä miespuolisilla vapaaehtoisilla, joilla oli korkea kreatiinipuhdistuma (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 11,25 mg on hitaasti lääkeainetta vapauttava lääkeainemuoto, annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on munuaisten tai maksan vajaatoiminta.

Farmakokinetiikan ja farmakodynamiikan suhde:

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

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

C_{max}) riippumatta triptoreliinin vapautumisnopeudesta. Tämä alun vaste ei ole pysyvä jatkuvasta triptoreliinille altistumisesta huolimatta, vaan testosteronitasot alenevat progressiivisesti. Tässäkin tapauksessa triptoreliinin määrä voi vaihdella huomattavasti ilman että sillä on vaikutusta testosteronin pitoisuuksiin.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Triptoreliinin toksisuus ekstragenitaalisissa elimissä on vähäinen. Todetut vaikutukset olivat pääasiassa seurausta triptoreliinin farmakologisten vaikutusten voimistumisesta.

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

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Injektiokuiva-aine:

poly (d,l-laktidi-koglykolidi)
mannitoli
karmelloosinatrium
polysorbaatti 80.

Liuotin:

injektionesteisiin käytettävä vesi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

Valmis suspensio on käytettävä heti.

Mikrobiologisesti 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 bromobutyyylitulppa ja alumiininen korkki ja siinä kellanvihreä repäisysuojus. Liuotimen 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.
- 2 injektiopulloa, 2 ampullia ja 2 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 noudattaa 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(T)

19626

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

2.2.2005/18.3.2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

16.02.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Pamorelin 11,25 mg pulver och vätska till injektionsvätska, depotsuspension.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska innehåller triptorelinembonat motsvarande 11,25 mg triptorelin. Efter upplösning i 2 ml spädningsvätska innehåller 1 ml färdigberedd suspension 5,625 mg triptorelin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver och vätska till injektionsvätska, depotsuspension.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Pamorelin 11,25 mg är indicerat för behandling av lokalt avancerad eller metastaserande hormonberoende prostatacancer.

Pamorelin 11,25 mg är indicerat för behandling av lokaliserad högrisk- eller lokalt avancerad hormonberoende prostatacancer i kombination med strålbehandling. Se avsnitt 5.1.

4.2 Dosering och administreringsätt

Rekommenderad dos av Pamorelin är 11,25 mg triptorelin (1 injektionsflaska) var tredje månad (12 veckor) som en engångsdos intramuskulärt.

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 prostatacancer som får strålbehandling är 2-3 år.

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

Patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion

Dosen behöver inte justeras hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt har inte fastställts hos nyfödda, spädbarn, barn och ungdomar. Pamorelin 11,25 mg ska därför inte användas till dessa åldersgrupper.

Administreringsätt

Som med andra injektionsläkemedel bör injektionsstället regelbundet varieras.

Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet

Eftersom Pamorelin 11,25 mg är en suspension av mikrogranulat måste intravaskulär injektion strikt undvikas.

Administrering av Pamorelin 11,25 mg ska ske 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).

4.4 Varningar och försiktighet

Användning av GnRH-agonister kan leda till minskad benmineraldensitet. 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. antikonvulsiva medel eller kortikosteroider, osteoporos i släkten, undernäring).

I sällsynta fall kan behandling med GnRH-agonister leda till upptäckt av tidigare okänt 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 bör informeras om detta och behandlas på lämpligt sätt om symtom uppkommer. Patienter med känd depression bör övervakas noggrant under behandlingen.

Initialt ger triptorelin, liksom andra GnRH-agonister, en övergående ökning av serumtestosteronnivåerna. Detta kan i enstaka fall leda till tillfälligt förvärrade sjukdomssymtom under de första behandlingsveckorna. För att motverka den initiala ökningen av serumtestosteron och kliniska symtom därav, bör 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 bör 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 sin injektion var 3:e månad (12 veckor). 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 förskrivare 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 bekräftat sambandet mellan behandling med GnRH-analoger och ökning i kardiovaskulär mortalitet. Patienter med en ökad risk för metabola eller kardiovaskulära sjukdomar ska utredas noggrant innan behandling påbörjas och följas upp under androgen deprivationsbehandling.

Försiktighet bör iaktas vid intramuskulär injektion hos patienter som behandlas med antikoagulantia på grund av en potentiell risk för hematombildning vid 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 vara vilseledande.

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Försiktighet bör vidtas när triptorelin administreras samtidigt med läkemedel som påverkar hypofysens gonadotropinsekretion och övervakning av patientens hormonstatus rekommenderas.

Eftersom androgen deprivationsterapi kan förlänga QT-intervallet, bör en noggrann övervägning göras av samtidig användning av Pamorelin 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

Pamorelin 11,25 mg är inte indicerat för användning av kvinnor.

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 avseende effekten på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Men förmågan att framföra fordon och använda maskiner kan nedsättas om patienten upplever yrsel, sömnhet och synrubblningar, som är möjliga biverkningar av behandlingen eller en följd av den underliggande sjukdomen.

4.8 Biverkningar

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 allergiska 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 ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ytterligare biverkningar efter marknadsföring Ingen känd frekvens
<i>Infektioner och infestationer</i>				nasofaryngit	
<i>Blodet och lymfsystemet</i>			trombocytos		
<i>Immunsystemet</i>		hypersensitivitet		anafylaktisk reaktion	anafylaktisk chock
<i>Endokrina systemet</i>					hypofysapoplexi**
<i>Metabolism och nutrition</i>			anorexi, diabetes mellitus, gikt, hyperlipidemi, ökad aptit		
<i>Psykiska störningar</i>	minskad libido	förlust av libido, depression*, humörförändringar*	insomni, irritabilitet	förvirring, minskad aktivitet, eufori	ångest
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	parestesi i benen	yrsel, huvudvärk	parestesi	försämrat minne	
<i>Ögon</i>			synned sättning	onormal känsel förmimelse i ögat, synrubbingar	
<i>Öron och balansorgan</i>			tinnitus, vertigo		
<i>Hjärtat</i>			hjärtklappning		QT-förlängning* (se avsnitt 4.4 och avsnitt 4.5)
<i>Blodkärl</i>	värmevallningar	hypertoni		hypotoni	
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>			dyspné, epistaxis	ortopné	
<i>Magtarmkanalen</i>		muntorrhet, illamående	magsmäta, förstoppning, diarré, kräkningar	utspänd buk, dysgeusi, flatulens	

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ytterligare biverkningar efter marknadsföring Ingen känd frekvens
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	hyperhidros		akne, alopeci, erytem, pruritus, hudutslag, urtikaria	blåsor, purpura	angio-neurotiskt ödem
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>	ryggsmärta	muskuloskeletal smärta, smärta i ben och armar	artralgi, skelettsmärta, muskelkramp, muskelsvaghet, myalgi	ledstelhet, ledsvullnad, muskuloskeletal stelhet, osteoartrit	
<i>Njurar och urinvägar</i>			nokturi, urinretention		urin-inkontinens
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</i>	erektil dysfunktion (inklusive ejakulationssvikt, ejakulationsstörning)	bäckensmärta	gynekomasti, smärta i bröstet, testikelatrofi, testikelsmärta		
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället</i>	asteni	reaktion vid injektionsstället (inklusive erytem, inflammation och smärta), ödem	letargi, perifert ödem, smärta, rigor, somnolens	bröstsmärta, dysstasi, influensalik sjukdom, pyrexia	sjukdomskänsla
<i>Undersökningar</i>		viktökning	förhöjt alaninaminotransferas, förhöjt aspartataminotransferas, förhöjt blodkreatinin, förhöjt blodtryck, förhöjt blodurea, förhöjt gammaglutamyltransferas, viktminskning	förhöjt alkaliskt fosfat	

*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 cirkulerande testosteronnivåer inom den första veckan efter den initiala injektionen av depotformuleringen. Som en följd av den initiala ökningen av cirkulerande testosteronnivåer kan ett fåtal av patienterna ($\leq 5\%$) uppleva tillfälligt förvärrade sjukdomssymtom från sin prostatacancer, vanligen i form av en ökning av symtom från urinvägarna ($< 2\%$) och metastassmärta (5%), som kan behandlas symtomatiskt. Dessa symtom är övergående och försvinner vanligtvis inom en till två veckor. Enstaka fall av förvärrade sjukdomssymtom, antingen urinvägsobstruktion eller medullakompression genom metastaser, har observerats. Av den anledningen bör patienter med spinalmetastaser och/eller övre eller nedre urinvägsobstruktion noggrant övervakas under de första behandlingsveckorna (se avsnitt 4.4).

Behandling med GnRH-agonister vid prostatacancer kan medföra ökad förlust av benmassa och leda till osteoporos och ökad risk för skelettfrakturet. Det kan också medföra en felaktig diagnos av skelettmetastaser.

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

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

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

Administreringssätt och läkemedelsform 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 med högre doser Pamorelin. Om överdosering skulle inträffa, är symptomatisk behandling indicerad.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Gonadotropinfrisättande hormonanaloger, ATC-kod: L02AE04

Verkningsmekanism och farmakodynamiska effekter

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 cirkulerande luteiniseringshormon (LH), follikelstimulerande hormon (FSH) och testosteron hos handjur respektive manliga patienter efter administrering av triptorelin.

Kronisk och kontinuerlig tillförsel av triptorelin resulterar emellertid i minskad sekretion av LH och FSH och en hämning av testikulär och ovarial steroidgenes. En minskning av testosteronnivåerna i serum till nivåer som normalt ses efter kirurgisk kastration sker inom 2 till 4 veckor efter behandlingsstart. Detta leder till en åtföljande atrofi av 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

Administrering av Pamorelin 11,25 mg till patienter med avancerad prostatacancer som en intramuskulär injektion om totalt 3 doser (9 månader) resulterade i såväl uppnådda kastrationsnivåer av testosteron efter 4 veckor hos 97,6 % respektive 92,5 % av de patienter som fick 3- respektive 1-månads depåformuleringar, som upprätthållande av kastrationsnivåer av testosteron från andra månaden till och med nionde månaden i behandlingen.

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

I en randomiserad klinisk fas III-studie (EORTC22961) som omfattade 970 patienter med lokalt avancerad prostatacancer (främst T2c-T4 med några T1c-T2b patienter med patologisk regional nodal sjukdom) varav 483 fick androgen supression under kort tid (6 månader) i kombination med strålbehandling och 487 fick långtidsbehandling (3 år), jämfördes i en non-inferiority-analys korttids- med långtidshormonbehandlingen, innefattande LHRH-agonister, huvudsakligen triptorelin (62,2%) eller goserelin (30,1%). Den totala mortaliteten vid 5 år var i gruppen ”korttidshormonbehandling” och gruppen ”långtidshormonbehandling” 19,0% respektive 15,2%, med en relativ risk på 1,42 (övre ensidig 95,71% CI = 1,79; eller 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 ”korttidshormonbehandling” och gruppen ”långtidshormonbehandling” var 4,78 % respektive 3,2 %, med en relativ risk på 1,71 (95 % CI = [1,14 till 2,57], $p = 0,002$). Total livskvalitet vid användning 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 klinisk data från fem publicerade studier (EORTC 22863, RTOG 85-31, RTOG 92-02, RTOG 8610, 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 nytta av att addera abirateronacetat (en androgen biosynteshämmare) eller enzalutamid (en androgenreceptorhämmare) till GnRH-analoger, som triptorelin.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter en intramuskulär injektion av Pamorelin 11,25 mg till patienter med prostatacancer var t_{max} 2 (2-6) timmar och C_{max} (0-85 dagar) var 37,1 (22,4-57,4) ng/ml. Under 9 månaders behandling ackumulerades inte triptorelin.

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 bolusinjektion.

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.

Elimination

Triptorelin elimineras både i lever och njurar. Efter intravenös injektion av 0,5 mg triptorelin till friska frivilliga män utsöndrades 42% i urinen som intakt triptorelin, vilket ökade till 62% hos personer med nedsatt leverfunktion. Eftersom kreatininclearance (CL_{krea}) hos friska frivilliga var 150 ml/min och endast 90 ml/min hos personer med nedsatt leverfunktion, visar detta på att levern är en betydande eliminationsväg. Hos dessa friska frivilliga var den verkliga halveringstiden för triptorelin 2,8 timmar och total clearance av triptorelin 212 ml/min, det senare beroende av en kombination av lever- och njurelimination.

Andra särskilda patientgrupper

Efter intravenös injektion av 0,5 mg triptorelin till personer med måttlig njurinsufficiens (CL_{krea} 40 ml/min), var halveringstiden för triptorelin 6,7 timmar, hos personer med allvarlig njurinsufficiens (CL_{krea} 8,9 ml/min) 7,81 timmar och hos patienter med nedsatt leverfunktion (CL_{krea} 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 friska frivilliga män i åldern 20 till 22 år, 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 11,25 mg är en depåformulering rekommenderas ingen dosjustering hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion.

Farmakokinetiska/farmakodynamiska samband

Det farmakokinetiska/farmakodynamiska sambandet för triptorelin är komplicerat, 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 bioekvivalensstudier 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 och ekvivalent minskning av testosteronnivåerna. Även i detta fall kan triptorelinexponeringen variera märkbart utan en generell effekt på testosteronkoncentrationen i serum.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxiciteten av triptorelin mot extragenitala organ är låg.

Observerade effekter var huvudsakligen relaterade till förstärkta farmakologiska effekter av triptorelin.

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 substansens farmakologiska aktivitet. 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 viktökning 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 cancerstudie på råttor har visat en nästan 100 % incidens av benigna hypofystrumörer vid alla dosnivåer, med prematur död som följd. En ökad incidens av hypofystrumörer 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 ska detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

3 år.
Färdigblandad injektionsvätska ska användas omedelbart.

Ur mikrobiologisk synvinkel ska den färdigberedda suspensionen användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstid och förvaringsbetingelser innan användning användarens ansvar och ska normalt inte överskrida 24 timmar vid 2 °C-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 injektionsflaska (typ I glas) med brombutylgummipropp och aluminiumlock med gulgrön 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.
2 injektionsflaskor, 2 ampuller och 2 blisters innehållandes 1 injektionsspruta och 2 injektionsnålar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Pulvret ska rekonstitueras med aseptisk teknik och endast genom att använda medföljande ampull med spädningsvätska. Instruktionerna för spädningsvätska som följer här och som anges i bipacksedeln måste följas strikt. Spädningsvätskan dras upp i medföljande spruta genom att använda nålen utan stickskydd (20 G) 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 med stickskydd (20 G) som sedan används vid administrering. Eftersom produkten är en suspension ska den injiceras direkt efter beredning för att undvika utfällning.

Endast avsett för engångsbruk.

Använda nålar, 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

19626

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2.2.2005/18.3.2009

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

16.02.2023