

1. LEGEMIDLETS NAVN

Pamorelin 22,5 mg pulver og væske til depotinjeksjonsvæske, suspensjon

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass inneholder triptorelinembonat tilsvarende 22,5 mg triptorelin.

Etter rekonstituering i 2 ml væske inneholder 1 ml rekonstituert suspensjon 11,25 mg triptorelin.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver og væske til depotinjeksjonsvæske, suspensjon

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Pamorelin 22,5 mg skal brukes i behandlingen av lokalavansert eller metastaserende, hormonavhengig prostatacancer.

Pamorelin skal brukes i behandlingen av høyrisiko lokalisert eller lokalavansert, hormonavhengig prostatacancer, i kombinasjon med strålebehandling. Se pkt. 5.1.

Pamorelin 22,5 mg skal brukes i behandlingen av sentral pubertas precox (SPP) hos barn i alderen 2 år og eldre, med inntreff av SPP før 8 år hos jenter og 10 år hos gutter.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Anbefalt dose av Pamorelin 22,5 mg er 22,5 mg triptorelin (1 hetteglass) hver 6. måned (24 uker) som én enkelt intramuskulær injeksjon.

Ved tilleggsbehandling under og etter strålebehandling ved høyrisiko lokalisert eller lokalavansert, hormonavhengig prostatacancer har kliniske data vist at strålebehandling etterfulgt av langvarig androgen deprivasjonsbehandling er å foretrekke fremfor strålebehandling etterfulgt av kortvarig androgen deprivasjonsbehandling. Se pkt. 5.1. Varighet av androgen deprivasjonsbehandling anbefalt i medisinske retningslinjer for pasienter med høyrisiko lokalisert eller lokalavansert prostatacancer som får strålebehandling, er 2-3 år.

Hos pasienter med kastrasjonsresistent metastatisk prostatakraft som ikke er kirurgisk kastrerte og som får en GnRH-agonist slik som triptorelin og er kvalifisert for behandling med abirateronacetat (en hemmer av androgenbiosyntese) eller enzalutamid (en hemmer av androgenreseptorfunksjon), bør behandlingen med GnRH-agonist fortsette.

Pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon

Det er ikke nødvendig med dosejustering hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon.

Pediatrisk populasjon

Pubertas precox (før 8 år hos jenter og 10 år hos gutter)

Behandling av barn med Pamorelin 22,5 mg bør utføres under generell overvåking av pediatrisk endokrinolog, eller spesialist i pediatri eller endokrinologi med ekspertise innen behandling av sentral pubertas precox.

Behandlingen skal avbrytes ved fysiologisk pubertetsalder hos gutter og jenter, og skal ikke fortsettes hos jenter med benmodning over 12-13 år. Det foreligger begrensede data for gutter med henblikk på det optimale tidspunktet for å avbryte behandling ut ifra benalder, men det anbefales å avbryte behandling hos gutter med benmodning over 13-14 år.

Administrasjonsmåte

Som for andre legemidler som injiseres, bør injeksjonsstedet varierer med jevne mellomrom.

Etter rekonstituering, skal suspensjonen med Pamorelin 22,5 mg injiseres intramuskulært relativt hurtig og uavbrutt for å forhindre potensiell tilstopping av kanylen.

Forholdsregler før håndtering eller administrering av dette legemidlet

Pamorelin 22,5 mg er kun til intramuskulær bruk.

Siden Pamorelin er en suspensjon av mikrogranulater, må feilaktig intravaskulær injeksjon unngås. Pamorelin må gis under tilsyn av lege.

For instruksjoner vedrørende rekonstituering av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor GnRH, dets analoger eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1. (se også pkt. 4.8).

Triptorelin er kontraindisert under graviditet og amming (se pkt. 4.6).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Bruk av GnRH-agonister kan føre til nedsatt beinmineraltetthet. Preliminære data hos menn tyder på at bruk av bisfosfonat i kombinasjon med en GnRH-agonist kan redusere beinmineraltapet. Spesiell forsiktighet bør utvises hos pasienter med tilleggsrisiko for osteoporose (f.eks. kronisk alkoholmisbruk, røykere, langvarig behandling med legemidler som fører til redusert beinmineraltetthet, f.eks. antikonvulsiver eller kortikoider, osteoporose i familien, feilernæring).

I sjeldne tilfeller kan behandling med GnRH-agonister avdekke tidligere ukjent adenom i hypofysens gonadotrope celler. Disse pasientene kan ha hypofyseapopleksi karakterisert ved plutselig hodepine, oppkast, synsforstyrrelser og oftalmoplegi.

Det er økt risiko for depressive episoder (som kan være alvorlig) hos pasienter som får behandling med GnRH-agonister, som for eksempel triptorelin. Pasientene bør informeres om dette og få egnet behandling dersom symptomer oppstår. Pasienter med kjent depresjon bør overvåkes nøye under behandling.

Forsiktighet må utvises ved intramuskulær injeksjon hos pasienter som behandles med antikoagulantia på grunn av mulig risiko for hematomer ved injeksjonsstedet. Effekt og sikkerhet av Pamorelin 22,5 mg er kun fastslått for intramuskulær administrasjonsmåte. Subkutan administrering anbefales ikke.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per hetteglass, dvs. så godt som «natriumfritt».

Prostatacancer

Som andre GnRH-agonister forårsaker triptorelin initialt en forbigående økning i serumtestosteronnivåene. Som en konsekvens kan enkelte tilfeller av forbigående forverring av symptomene på prostatacancer forekomme de første ukene av behandlingen. Ved initial fase av behandlingen bør samtidig administrering av et egnet antiandrogen vurderes for å motvirke initial økning i serumtestosteronnivåene og forverring av kliniske symptomer.

Noen få pasienter kan oppleve en forbigående forverring av tegn og symptomer knyttet til prostatacanceren ("tumor-flare") og forbigående økning i cancerrelatert smerte (metastatisk smerte), som kan behandles symptomatisk.

Som for andre GnRH-agonister er det observert enkelte tilfeller av ryggmargskompresjon eller urinveisobstruksjon. Dersom ryggmargskompresjon eller nedsatt nyrefunksjon oppstår, bør standard behandling av disse komplikasjonene initieres, og i ekstreme tilfeller bør umiddelbar orkiektomi (kirurgisk kastrasjon) vurderes. Pasientene skal følges nøye opp de første ukene av behandlingen, spesielt pasienter som lider av vertebrale metastaser, med risiko for ryggmargskompresjon og hos pasienter med urinveisobstruksjoner.

Etter kirurgisk kastrasjon vil ikke triptorelin føre til ytterligere reduksjon av serumtestosteronnivåene. Når kastrasjonsnivå av testosteron er nådd ved slutten av den første måneden, vil serumtestosteronnivåene opprettholdes så lenge pasienten får ny injeksjon hver 6. måned (24 uker). Behandlingseffekten kan følges ved å måle serumnivået av testosteron og prostataspesifikt antigen.

Langvarig androgen deprivasjon enten via bilateral orkiektomi eller ved administrering av GnRH-analoger, er forbundet med økt beintap og kan føre til osteoporose og økt risiko for beinbrudd.

Androgen deprivasjonsbehandling kan forlenge QT-intervallet.

Hos pasienter med risikofaktorer for forlenget QT-tid eller forlenget QT-intervall i anamnesen, og hos pasienter som samtidig bruker andre legemidler som kan forlenge QT-intervallet (se pkt. 4.5) bør forskrivende lege vurdere nytte/risiko-profilen inkludert risikoen for torsades de pointes før oppstart av behandling med Pamorelin.

Epidemiologiske data viser i tillegg at pasienter kan oppleve metabolske endringer (f.eks. glukoseintoleranse, fettlever), eller en økt risiko for kardiovaskulær sykdom ved androgen deprivasjonsbehandling. Prospektive data viste imidlertid ingen sammenheng mellom behandling med GnRH-analoger og økt kardiovaskulær mortalitet. Pasienter med høy risiko for metabolske eller kardiovaskulære sykdommer bør vurderes nøye før igangsetting av behandling og følges opp på en hensiktsmessig måte ved androgen deprivasjonsbehandling.

Administrering av triptorelin i terapeutiske doser fører til suppresjon av hypofyse-gonade-systemet. Normal funksjon kommer vanligvis tilbake etter avsluttet behandling. Diagnostiske tester av hypofyse-gonadefunksjonen utført under behandling og etter avsluttet behandling med en GnRH-analoger kan derfor være misvisende.

Pubertas precox

Behandling av barn med progressive hjernetumorer bør vurderes nøye individuelt med henblikk på risiko og nytte.

Perifer pubertas precox (tumor eller hyperplasi av gonader eller binyre) og gonadotropin-uavhengig pubertas precox (testikkeltoksikose, familiær leydigcellehyperplasi) bør utelukkes.

Hos jenter kan den innledende ovariestimuleringen ved behandlingsoppstart, etterfulgt av det behandlingsinduserte bortfallet av østrogen, føre til vaginal blødning av lett til moderat intensitet den første måneden.

Behandlingen er langvarig og justeres individuelt. Pamorelin 22,5 mg bør administreres så regelmessig som mulig hver 6. måned. En forsinkelse av injeksjonsdato på noen dager (169 ± 3 dager) i unntakstilfeller, påvirker ikke behandlingsresultatet.

Utvikling av pubertetstegn vil inntreffe etter avslutning av behandlingen.

Informasjon angående fremtidig fertilitet er ennå begrenset, men fremtidig reproduksjonsfunksjon og fertilitet ser ikke ut til å bli påvirket av GnRH-behandling. Hos de fleste jenter, vil regelmessig menstruasjon starte gjennomsnittlig ett år etter avslutning av behandlingen.

Benmineraltettheten kan reduseres under GnRH-agonistbehandling mot sentral pubertas precox, på grunn av de forventede effektene av østrogensuppresjon. Etter avslutning av behandlingen, er imidlertid senere tilvekst av benmasse bevart, og maksimal benmasse i sen ungdomstid virker ikke påvirket av behandlingen.

Epiphyseolysis capitis femoris kan ses etter avslutning av GnRH-agonistbehandling. Den foreslåtte teorien er at de lave østrogennivåene under GnRH-agonistbehandling svekker epifyseskiven. Økningen i veksttempo etter behandlingsavslutning fører deretter til en reduksjon av skjærkraften som er nødvendig for epifysiolyse.

Idiopatisk intrakraniell hypertensjon

Idiopatisk intrakraniell hypertensjon (pseudotumor cerebri) har blitt rapportert hos pediatriske pasienter som får triptorelin. Pasienter bør advares om tegn og symptomer på idiopatisk intrakraniell hypertensjon, inkludert alvorlig eller tilbakevendende hodepine, synsforstyrrelser og tinnitus. Hvis idiopatisk intrakraniell hypertensjon oppstår, bør seponering av triptorelin vurderes.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Forsiktighet bør utvises og pasientens hormonstatus overvåkes ved samtidig administrering av triptorelin og legemidler som påvirker hypofysens utskillelse av gonadotropiner.

Androgen deprivasjonsbehandling kan forlenge QT-intervallet.

Hos pasienter med risikofaktorer for forlenget QT-tid eller forlenget QT-intervall i anamnesen, og hos pasienter som samtidig bruker andre legemidler som kan forlenge QT-intervallet (se pkt. 4.5) bør forskrivende lege vurdere nytte/risiko-forholdet inkludert risikoen for torsades de pointes før oppstart av behandling med Pamorelin.

Pediatrisk populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Pamorelin 22,5 mg er indisert til voksne menn og barn. Det foreligger svært begrensede data på bruken av triptorelin hos gravide kvinner. Pamorelin 22,5 mg er ikke indisert til bruk hos kvinner.

Det skal bekreftes at pasienten ikke er gravid før forskrivning av Pamorelin 22,5 mg.

Triptorelin skal ikke brukes under graviditet, da samtidig behandling med GnRH-agonister er assosiert med en teoretisk risiko for abort eller føtale misdannelser. Før behandling skal potensielt fertile kvinner undersøkes nøye for å utelukke graviditet. Ikke-hormonelle prevensjonsmetoder bør brukes under behandlingen til menstruasjonen kommer tilbake.

Dyrestudier har vist effekter på reproduksjonsparametre (se pkt. 5.3).

Amming

Pamorelin 22,5 mg er ikke indisert hos ammende kvinner.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Enkelte bivirkninger eller resultat av underliggende sykdom kan være svimmelhet, søvnighet og synsforandringer, og dette kan påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Generell toleranse hos menn

Pasienter som lider av lokalavansert eller metastaserende, hormonavhengig prostatacancer er som regel gamle og har ofte andre aldersrelaterte sykdommer i tillegg, mer enn 90 % av pasientene i kliniske studier rapporterte derfor bivirkninger. Årsakssammenhengen er ofte vanskelig å vurdere. Som ved behandling med andre GnRH-agonister eller etter kirurgisk kastrasjon, er de vanligste bivirkningene ved triptorelinbehandlingen forårsaket av forventede farmakologiske effekter. Disse bivirkningene omfattet hetetokter og nedsatt libido.

Med unntak av immunallergiske reaksjoner (sjeldne) og reaksjoner på injeksjonsstedet (<5 %), er alle andre bivirkninger relatert til testosteronendringer.

Følgende bivirkninger er rapportert og regnes som iallfall mulig relatert til triptorelinbehandling. De fleste av disse bivirkningene regnes å være relatert til biokjemisk eller kirurgisk kastrasjon.

Frekvensen av bivirkningene klassifiseres som følger: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Organsystem	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Etter markedsføring (hyppighet ikke kjent)
Infeksiøse og parasittære sykdommer				Nasofaryngitt	
Sykdommer i blod og lymfatiske organer			Trombocytose		
Forstyrrelser i immunsystemet		Overfølsomhet		Anafylaktisk reaksjon	Anafylaktisk sjokk
Endokrine sykdommer					Hypofysær apopleksi**
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer			Anoreksi Diabetes mellitus Urinsyregikt Hyperlipidemi Økt appetitt		
Psykiatriske lidelser	Nedsatt libido	Tap av libido Depresjon* Humørforandringer*	Insomni Irritabilitet	Forvirringstilstand Nedsatt aktivitet Euforisk humør	Angst
Nevrologiske sykdommer	Parestesi i nedre lemmer	Svimmelhet Hodepine	Parestesi	Nedsatt hukommelse	
Øyesykdommer			Nedsatt syn	Unormal følelse i øyet	

				Synsforstyrrelse	
<i>Sykdommer i øre og labyrint</i>			Tinnitus Vertigo		
<i>Hjertesykdommer</i>			Palpitasjoner		QT-forlengelse* (se pkt. 4.4 og 4.5)
<i>Karsykdommer</i>	Hetetokter	Hypertensjon		Hypotensjon	
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</i>			Dyspné Epistaksis	Ortopné	
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>		Munntørrehet Kvalme	Abdominal smerter Konstipasjon Diaré Oppkast	Abdominal distensjon Dysgeusi Flatulens	
<i>Hud- og underhudssykdommer</i>	Hyperhidrose		Akne Alopesi Erytem Pruritus Utslett Urtikaria	Blemmer Purpura	Angionevrotisk ødem
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</i>	Ryggsmerter	Muskel- og skjelettsmerter Smerter i ekstremiteter	Artralgi Smerter i skjelett Muskelkramper Muskelsvakhet Myalgi	Stivhet i ledd Hevelser i ledd Stivhet i muskler og skjelett Osteoartritt	
<i>Sykdommer i nyrer og urinveier</i>			Nokturi Urinretensjon		Urininkontinens
<i>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer</i>	Erektile dysfunksjon (inkludert ejakulasjonssvikt, ejakulasjonslidelser)	Bekkensmerter	Gynekomasti Brystmerter Testikkelatrofi Testikkelsmerte		
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i>	Asteni	Reaksjon på injeksjonsstedet (inkludert erytem, betennelse og smerte) Ødem	Letargi Perifert ødem Smerte Rigor Somnolens	Brystmerter Problemer med å stå Influensaliknende sykdom Pyreksi	Malaise
<i>Undersøkelser</i>		Vektøkning	Økt nivå av alanin aminotransferase (ALAT) og aspartat aminotransferase (ASAT) Økt nivå av kreatinin i blodet Økt blodtrykk Økt nivå av blodurea Økt nivå av gamma glutamyltransferase Vekttap	Økt nivå av alkalisk fosfatase i blodet	

*Hyppighet er basert på hyppighet av klasseeffektene som er vanlig for alle GnRH-agonister

** Rapportert etter initiell administrering hos pasienter med hypofyseadenom

Triptorelin forårsaker en forbigående økning i testosteronnivået i blodet i løpet av den første uken etter den første injeksjonen av depotformuleringen. Denne initiale økningen av testosteronnivået i blodet vil føre til at en liten andel av pasientene ($\leq 5\%$) opplever en midlertidig forverring av tegn og symptomer knyttet til prostatacanceren ("tumor flare"). Dette vises vanligvis som økning i urinerings symptomer ($< 2\%$) og metastatiske smerter (5%) som kan behandles symptomatisk. Disse symptomene er forbigående og går vanligvis over i løpet av 1-2 uker. Det har forekommet enkelte tilfeller av forverring av sykdomssymptomer knyttet til spredning, enten urinveisobstruksjoner eller ryggmargskompresjon. Pasienter med metastaserende vertebrale lesjoner og/eller øvre eller nedre urinveisobstruksjoner bør derfor observeres nøye de første ukene av behandlingen (se pkt 4.4). Bruk av GnRH-agonister i behandlingen av prostatacancer kan assosieres med økt beintap og kan føre til osteoporose og økt risiko for beinbrudd. Dette kan også føre til en ukorrekt diagnose av beinmetastaser.

Pasienter som får langvarig behandling med GnRH-analog i kombinasjon med strålebehandling kan få flere bivirkninger, for det meste gastrointestinale og forbundet med strålebehandling.

Generell toleranse hos barn (se pkt. 4.4)

Frekvensen av bivirkningene er klassifisert som følger: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$, $< 1/100$).

Organklassesystem	Svært vanlige behandlingsrelaterte bivirkninger	Vanlige behandlingsrelaterte bivirkninger	Mindre vanlige behandlingsrelaterte bivirkninger	Etter markedsføring (hyppighet ikke kjent)
Øyesykdommer			Nedsatt syn	Synsforstyrrelse
Gastrointestinale sykdommer		Abdominalsmerter	Oppkast Obstipasjon Kvalme	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Reaksjon på injeksjonsstedet (inkludert smerte, erytem og betennelse)	Malaise	
Forstyrrelser i immunsystemet		Overfølsomhet		Anafylaktisk sjokk
Undersøkelser		Vektøkning		Økt blodtrykk Økt prolaktin
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer			Fedme	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett			Nakkesmerter	Myalgi
Nevrologiske sykdommer		Hodepine		Idiopatisk intrakraniell hypertensjon (pseudotumor cerebri) (se pkt. 4.4)
Psykiatriske lidelser			Humørforandringer	Affektlabilitet Depresjon Nervøsitet
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Vaginal blødning (inkludert vaginal blødning,		Brystmerter	

	bortfallsblødning, livmorsblødning, vaginal utflod, vaginal blødning inkludert spotting)			
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum			Epistaksis	
Hud- og underhudssykdommer		Akne	Pruritus Utslett Urtikaria	Angionevrotisk ødem
Karsykdommer		Hetetokter		Hypertensjon

Generelt

Økt lymfocytaltall er rapportert hos pasienter under behandling med GnRH-analoger. Denne sekundære lymfocytosen er sannsynligvis relatert til GnRH-indusert kastrering og indikerer trolig at gonadehormoner er involvert i involusjonen av thymus.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

De farmasøytiske egenskapene og administreringsmåten til Pamorelin medfører liten fare for utilsiktet eller tilsiktet overdosering. Det er ingen erfaring fra overdosering hos mennesker. Dyreforsøk viser ingen synlige effekter ved høyere doser Pamorelin bortsett fra den tilsiktede effekten på konsentrasjonen av kjønnshormoner og på reproduksjonsorganene. I tilfeller av overdosering er symptomatisk behandling indisert.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Gonadotropinfrigjørende hormonanaloger, Triptorelin,
ATC-kode: L02AE04

Virkningsmekanisme og farmakodynamiske effekter

Triptorelin er en GnRH-agonist og virker som en potent inhibitor av gonadotropinutskillelse når den blir gitt kontinuerlig og i terapeutiske doser. Dyre- og menneskestudier viser at det etter administrering av triptorelin oppstår en forbigående økning i nivået av luteiniserende hormon (LH), follikelstimulerende hormon (FSH), testosteron hos menn og østradiol hos kvinner.

Kronisk og kontinuerlig administrering av triptorelin fører imidlertid til redusert sekresjon av LH og FSH og suppresjon av steroiddannelsen i testikler og ovarier.

Hos menn med prostatacancer

En reduksjon i serumtestosteronnivået hos menn til nivået som normalt sees etter kirurgisk kastrering forekommer omtrent 2-4 uker etter behandlingsstart. Pamorelin 22,5 mg gir 22,5 mg triptorelin over

en 6-måneders periode. Med en gang kastrasjonsnivået av testosteron oppnås i slutten av den første måneden, opprettholdes testosteronnivået så lenge pasienten får injeksjon hver 24. uke.

Dette resulterer i ytterligere atrofi av kjønnsorganer. Disse effektene er generelt reversible når behandlingen avsluttes. Effekten av behandlingen kan monitoreres ved å måle testosteronnivå og mengde prostataspesifikt antigen (PSA) i serum. Som vist i kliniske studier var det en relativ reduksjon i PSA med median på 97 % ved måned 6 for Pamorelin 22,5 mg.

Hos dyr førte administrering av triptorelin til veksthemming av enkelte hormonsensitive prostatatumorer i forsøksmodeller.

Klinisk effekt og sikkerhet ved prostatacancer

Administrering av Pamorelin til pasienter med avansert prostatacancer, gitt som en intramuskulær injeksjon med totalt 2 doser (12 måneder) førte både til at kastrasjonsnivå av testosteron ble oppnådd hos 97,5 % av pasientene etter 4 uker og kastrasjonsnivået av testosteron ble opprettholdt hos 93 % av pasientene fra måned 2 til og med måned 12 av behandlingen.

Flere randomiserte, langvarige kliniske studier har vist fordelene av androgen deprivasjonsbehandling (ADT) i kombinasjon med strålebehandling (RT) sammenlignet med RT alene hos pasienter med lokalavansert prostatacancer (RTOG 85-31, RTOG 86-10, EORTC 22863, D'Amico *et al.*, JAMA, 2008).

I en fase-III, randomisert, klinisk utprøving (EORTC 22961) med 970 pasienter med lokalavansert prostatacancer (hovedsakelig T2c-T4 og noen pasienter med T1c-T2b og patologisk regional lymfeknutespredning) hvor 483 ble tildelt kortvarig androgen suppressjonsbehandling (6 måneder) i kombinasjon med strålebehandling og 487 ble tildelt langvarig behandling (3 år). En «non-inferior»-analyse sammenlignet kortvarig og langvarig behandling under og etter hormonbehandling med LHRH-agonister, hovedsakelig triptorelin (62,2 %) eller goserelin (30,1 %).

Samlet, total dødelighet ved 5 år for gruppene «kortvarig hormonbehandling» og «langvarig hormonbehandling» var henholdsvis 19,0 % og 15,2 % med en relativ risiko på 1,42 (øvre ensidig konfidensintervall 95,71 % = 1,79, eller tosidig konfidensintervall 95,71 % = [1,09;1,85], $p = 0,65$ «non-inferiority» og $p = 0,0082$ for post-hoc-test av forskjellene mellom behandlingsgruppene). 5-års mortalitetsrate spesielt relatert til prostatacancer i gruppene «kortvarig hormonbehandling» og «langvarig hormonbehandling» var henholdsvis 4,78 % og 3,2 %, med en relativ risiko på 1,71 (95 % KI = [1,14 til 2,57], $p = 0,002$).

Det var ingen signifikante forskjeller i samlet livskvalitet mellom de to gruppene ved bruk av QLQ-C30 ($p = 0,37$).

Holdepunkter for indikasjonen høyrisiko lokalisert prostatacancer er basert på publiserte studier av strålebehandling kombinert med GnRH-analoger. Kliniske data fra fem publiserte studier ble analysert (EORTC 22863, RTOG 85-31, RTOG 92-02, RTOG 86-10 og D'Amico *et al.*, JAMA, 2008), og alle viser nytte av kombinasjonen GnRH-analog og strålebehandling. Det var ikke mulig å trekke et klart skille mellom de respektive studiepopulasjonene for indikasjonene lokalavansert prostatacancer og høyrisiko lokalisert prostatacancer i de publiserte studiene.

Kliniske studier har vist fordelene ved å gi abirateronacetat (en hemmer av androgenbiosyntese) eller enzalutamid (en androgenreseptor hemmer) sammen med GnRH-analoger slik som triptorelin til pasienter med kastrasjonsresistent metastatisk prostatakreft.

Klinisk effekt og sikkerhet hos barn med pubertas precox

I en klinisk studie uten komparator, ble 44 barn med sentral pubertas precox (39 jenter og 5 gutter) behandlet med totalt to intramuskulære injeksjoner av Pamorelin 22,5 mg i løpet av 12 måneder (48 uker). Suppresjon av stimulert LH-konsentrasjon til prepubertale nivåer ble oppnådd hos 95,5 % av deltagerne ved måned 3, og hos henholdsvis 93,2 % og 97,7 % av deltagerne ved måned 6 og 12.

Konsekvensen er regresjon eller stabilisering av sekundære kjønnskarakterer og nedbremsing av akselerert benmodning og -vekst.

Hos jenter kan den innledende ovariestimuleringen ved behandlingsoppstart, etterfulgt av det behandlingsinduserte bortfallet av østrogen, føre til vaginalblødning av lett til moderat intensitet den første måneden.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter en enkel intramuskulær injeksjon av Pamorelin hos pasienter med prostatacancer, var $t_{\max}$ 3 (2-12) timer og $C_{\max}$ (0-169 dager) var 40,0 (22,2-76,8) ng/ml.

Hos barn med pubertas precox, var $t_{\max}$ 4 (2-8) timer og $C_{\max}$ (0-169 dager) 39,9 (19,1-107,0) ng/ml.

Triptorelin akkumulerte ikke i løpet av 12 måneders behandling.

Distribusjon

Resultater fra farmakokinetiske undersøkelser utført hos friske menn indikerer at etter intravenøs bolusadministrering, følger distribusjon og eliminasjon av triptorelin en 3-kompartmentsmodell og halveringstidene er henholdsvis ca. 6 minutter, 45 minutter og 3 timer.

Distribusjonsvolumet av triptorelin ved steady-state etter intravenøs administrering av 0,5 mg triptorelinacetat er ca. 30 liter hos friske frivillige menn. Da det ikke er vist at triptorelin, ved klinisk relevante konsentrasjoner, binder seg til plasmaproteinene, er legemiddelinteraksjoner som følge av konkurranse om bindingssteder lite sannsynlige.

Biotransformasjon

Metabolitter av triptorelin er ikke funnet hos mennesker. Humane farmakokinetiske data indikerer likevel at C-terminale fragmenter som dannes ved nedbrytning av vev enten er fullstendig nedbrutte i vevet eller nedbrytes raskt videre i plasma, eller skilles ut via nyrene.

Eliminasjon

Triptorelin elimineres både i lever og nyrer. Ved intravenøs administrering av 0,5 mg triptorelin hos friske frivillige menn, ble 42 % av dosen skilt ut i urinen som uforandret triptorelin, og dette økte til 62 % hos menn med nedsatt leverfunksjon. Kreatininclearance (Cl_{creat}) hos friske frivillige var 150 ml/minutt, men kun 90 ml/minutt hos personene med nedsatt leverfunksjon. Dette indikerer derfor at leveren er et hovedsete for eliminasjon av triptorelin. Hos disse friske frivillige var den virkelige terminale halveringstiden 2,8 timer og total clearance 212 ml/minutt for triptorelin, der sistnevnte er avhengig av kombinasjonen av lever- og nyreeliminering.

Andre spesielle pasientgrupper

Etter intravenøs administrering av 0,5 mg triptorelin til personer med moderat nedsatt nyrefunksjon (Cl_{creat} 40 ml/minutt), var eliminasjonshalveringstiden av triptorelin 6,7 timer, 7,81 timer hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (Cl_{creat} 8,9 ml/minutt) og 7,65 timer hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (Cl_{creat} 89,9 ml/minutt).

Innvirkningene av alder og rase på farmakokinetikken til triptorelin er ikke studert systematisk. Farmakokinetiske data fra unge, friske, frivillige menn mellom 20 og 22 år med forhøyet kreatininclearance (ca. 150 ml/minutt) indikerer imidlertid at triptorelin elimineres dobbelt så raskt hos den unge pasientgruppen. Dette relateres til det faktum at triptorelinclearance samsvarer med total kreatininclearance, som reduseres med alderen.

På grunn av den store sikkerhetsmarginen for triptorelin og fordi Pamorelin 22,5 mg er en depotformulering, er det ikke behov for dosetilpasning for pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Det farmakokinetiske/farmakodynamiske forholdet for triptorelin er ikke lett å kartlegge, da det er ikke-lineært og tidsavhengig. Etter akutt administrering av triptorelin til ubehandlede pasienter induseres en doseavhengig økning i LH- og FSH-respons.

Når triptorelin blir administrert som depotformulering, stimulerer triptorelin LH- og FSH-sekresjonen de første dagene etter doseringen og dermed også sekresjonen av testosteron. Som vist ved resultatene av de ulike bioekvivalensstudiene, nås maksimal økning av testosteron etter ca. 4 dager med en tilsvarende C_{max} som er uavhengig av hvor raskt triptorelin frigjøres. Denne initiale responsen opprettholdes ikke på tross av kontinuerlig eksponering for triptorelin og etterfølges av en progressiv og tilsvarende reduksjon av testosteronnivåene. Også i dette tilfellet kan graden av eksponering for triptorelin variere sterkt uten å påvirke den totale effekten av testosteronnivåene i serum.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Det er lav toksisitet av triptorelin for organer utenom kjønnsorganene.

De observerte effektene var hovedsakelig relatert til forverringen av de farmakologiske effektene av triptorelin.

I kronisk toksisitetsstudier ved klinisk relevante doser, induserte triptorelin makro- og mikroskopiske endringer i reproduksjonsorganene til hanndyr hos rotter, hunder og aper. Disse antas å være en reaksjon på den undertrykte gonadefunksjonen forårsaket av den farmakologiske virkningen av forbindelsen. Endringene ble delvis reversert under restitusjon. Etter subkutan administrering av 10 mikrogram/kg fra dag 6 til dag 15 av graviditeten hos rotte, førte triptorelin ikke til embryotoksitet, teratogenisitet, eller andre effekter på utviklingen av avkommet (F1-generasjon) eller deres evne til reproduksjon. Ved 100 mikrogram/kg, ble det observert en reduksjon i maternal vektøkning og en økning i antall resorpsjoner.

Triptorelin er ikke mutagent verken *in vitro* eller *in vivo*. Ingen onkogen effekt er observert hos mus behandlet med triptorelin i doser opptil 6000 mikrogram/kg etter 18 måneders behandling. En 23 måneders karsinogenitetsstudie i rotter har vist en nesten 100 % forekomst av godartede tumorer i hypofysen ved hvert dosenivå, noe som førte til prematur død. Den økte forekomsten av tumorer i hypofysen hos rotter er en vanlig effekt i forbindelse med GnRH-agonistbehandling. Den kliniske relevansen av dette er ukjent.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Pulver:

Poly (d,l-laktid-co-glykolid)

Mannitol

Karmellosenatrium

Polysorbat 80

Suspenderingsvæske:

Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler, da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

4 år

Brukes umiddelbart etter rekonstituering.

Av mikrobiologiske årsaker bør den ferdigblandede suspensjonen brukes umiddelbart. Dersom den ikke brukes umiddelbart, er brukeren ansvarlig for oppbevaringstider og -forhold før administrering, noe som vanligvis ikke bør være mer enn 24 timer ved 2 – 8 °C.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

For oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hetteglass med pulver: 6 ml gjennomsiktig, lysebrunt hetteglass (Type I-glass) med septum, brombutylpropp og hette i aluminium med mørkegrønn flip-off-topp.

Ampulle med væske: gjennomsiktig, fargeløs ampulle (Type I-glass) med 2 ml steril suspenderingsvæske.

Eske med:

1 hetteglass, 1 ampulle og 1 blister med 1 injeksjonssprøyte og 2 injeksjonskanyler.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Injeksjonsvæsken, suspensjon skal tilberedes ved bruk av aseptisk teknikk og kun ved bruk av medfølgende ampulle med suspenderingsvæske.

Bruksanvisningen for tilberedning nedenfor og i pakningsvedlegget må følges nøye.

Suspenderingsvæsken trekkes opp i den medfølgende sprøyten ved bruk av kanylen beregnet for tilberedning (20 G uten sikkerhetsanordning) og overføres til hetteglasset med pulver. Suspensjonen rekonstitueres ved å riste hetteglasset forsiktig inntil det dannes en homogen, melkeaktig suspensjon. Hetteglasset skal ikke snus opp ned. Det er viktig å kontrollere at det ikke er uoppløst pulver igjen i hetteglasset. Ferdiglaget suspensjon trekkes opp i sprøyten uten å snu hetteglasset opp ned. Kanylen

for tilberedning byttes deretter ut med injeksjonskanylen (20 G med sikkerhetsanordning) som brukes for å administrere legemidlet.

Siden dette legemidlet er en suspensjon bør injeksjonen settes umiddelbart etter tilberedning for å unngå utfelling.

Kun til engangsbruk.

Brukte kanyler, ubrukt suspensjon eller annet avfall skal kastes i henhold til lokale retningslinjer.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

08-6248

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 25.08.2010

Dato for siste fornyelse: 09.10.2019

10. OPPDATERINGSDATO

13.10.2023