

1. LEGEMIDLETS NAVN

Pamorelin 3,75 mg pulver og væske til depotinjeksjonsvæske, suspensjon

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass inneholder triptorelinembonat tilsvarende 3,75 mg triptorelin.
Etter suspensjon i 2 ml væske inneholder 1 ml ferdigblandet suspensjon 1,875 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

Prostatacancer

Pamorelin 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.

Brystkreft

Som adjuvant behandling i kombinasjon med tamoksifen eller en aromatasehemmer ved hormonreseptorpositiv brystkreft i tidlig stadium hos kvinner med høy risiko for tilbakefall, som er bekreftet pre-menopausale etter fullført kjemoterapi (se pkt. 4.3, 4.4, 4.8 og 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Prostatacancer

Anbefalt dose av Pamorelin er 3,75 mg triptorelin (1 hetteglass) én gang i måneden (hver 4. uke) som en enkel subkutan eller 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.

Brystkreft

Anbefalt dose av Pamorelin er 3,75 mg triptorelin (1 hetteglass) én gang i måneden (hver 4. uke) som en intramuskulær injeksjon i kombinasjon med tamoksifen eller en aromatasehemmer.

Triptorelin bør startes opp etter fullført kjemoterapi og pre-menopausalstatus er bekreftet (se pkt. 4.4). Behandlingen med triptorelin må initieres minst 6-8 uker før behandlingsstart med aromatasehemmer. Minimum to injeksjoner med triptorelin (med et intervall på 4 uker mellom injeksjonene) bør administreres innen behandlingsstart med aromatasehemmer.

For å unngå «rebound»-effekt hos pre-menopausale kvinner med økning av sirkulerende østrogen, må triptorelin ikke avbrytes under behandling med aromatasehemmer.

Anbefalt behandlingsvarighet for adjuvant behandling i kombinasjon med annen hormonbehandling er opptil 5 år.

Pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon

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

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Pamorelin er ikke fastlagt hos nyfødte, spedbarn, barn og ungdom. Pamorelin er derfor ikke indisert hos disse pasientgruppene.

Administrasjonsmåte

Som for andre legemidler som administreres ved injeksjon bør injeksjonsstedet varieres med jevne mellomrom.

Forholdsregler før håndtering eller administrering av dette legemidlet

Siden Pamorelin er en suspensjon av mikrogranuler, må feilaktig intravaskulær injeksjon unngås.

Pamorelin må administreres 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).

Graviditet og amming.

Ved pre-menopausal brystkreft: Oppstart av aromatasehemmer før adekvat ovarial suppresjon med triptorelin er oppnådd (se pkt. 4.2 og 4.4).

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. antikonvulsiva 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.

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 den 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 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 måned (4 uker). Behandlingseffekten kan følges ved å måle serumnivået av testosteron og prostataspesifikt antigen. Langvarig androgen deprivasjon enten ved bilateral oriektomi eller ved administrering av GnRH-analoger er forbundet med økt risiko for 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.

Forsiktighet må utvises ved intramuskulær injeksjon hos pasienter som behandles med antikoagulantia, på grunn av mulig risiko for hematomer ved injeksjonsstedet.

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-gonade-funksjonen utført under behandling og etter avsluttet behandling med GnRH-analoger kan derfor være misvisende.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol (23 mg) natrium per hetteglass, og er så godt som "natriumfritt".

Hos kvinner

Før forskrivning av Pamorelin skal det bekreftes at pasienten ikke er gravid.

Bruken av GnRH-agonister fører sannsynligvis til en gjennomsnittlig reduksjon i beinmineraltetthet på 1 % per måned i løpet av en 6-måneders behandlingsperiode. Hver 10 % reduksjon i beinmineraltetthet er forbundet med ca. 2-3 ganger økt risiko for beinbrudd.

Ingen spesifikke data er tilgjengelig for pasienter med tidligere osteoporose eller med risiko for osteoporose (f.eks. kronisk alkoholforbruk, røykere, langtidsbehandling med legemidler som reduserer beinmineraltetthet [f.eks. antikonvulsiva eller kostikosteroider], familiehistorikk med osteoporose, underernæring [f.eks. anorexia nervosa]). Siden reduksjon i beinmineraltetthet sannsynligvis er mer skadelig hos disse pasientene, bør behandling med triptorelin vurderes individuelt og, etter nøye vurdering, kun initieres dersom behandlingsfordeler oppveier risikoen. Tilleggstiltak for å motvirke tap av beinmineraltetthet bør vurderes.

Brystkreft

For å oppnå adekvat ovarial suppresjon hos pre-menopausale kvinner, bør behandling med triptorelin gis minst 6-8 uker før behandlingsstart med aromatasehemmer, og månedlige injeksjoner med triptorelin skal gis som planlagt og uten avbrytelser under hele behandlingen med aromatasehemmer.

Kvinner som er pre-menopausale ved brystkreftdiagnostisering og som etter kjemoterapi blir amenorriske, kan miste eller fortsatt ha østrogenproduksjon i ovariene. Uavhengig av menstruasjonsstatus, skal pre-menopausalstatus bekreftes etter kjemoterapi og før oppstart med triptorelin, ved å kontrollere om blodkonsentrasjonene av østradiol og follikkelstimulerende hormon (FSH) er innenfor referanseintervallet for pre-menopausale kvinner. Dette er for å unngå unødvendig behandling med triptorelin i tilfelle kjemoterapiindusert menopause. Etter oppstart med triptorelin er det viktig å bekrefte adekvat ovarial suppresjon (gonadotropinanalogsindusert menopause) ved gjentatte undersøkelser av sirkulerende FSH og østradiol. Dette er for å vurdere om behandling med aromatasehemmere hos denne undergruppen av kvinner er i henhold til gjeldende anbefalinger i klinisk praksis. Følgelig bør ovarial suppresjon bekreftes gjennom lave blodkonsentrasjoner av FSH og østradiol før behandlingsstart med aromatasehemmer, og målinger bør gjentas hver 3. måned under kombinasjonsbehandling med triptorelin og en aromatasehemmer. Dette er for å unngå en økning av sirkulerende østrogen gjennom aromatasehemmer-indusert «rebound»-effekt, med etterfølgende konsekvenser på brystkreften. Vær obs på at de sirkulerende FSH-nivåene senkes som en respons på gonadotropinanalogsindusert ovarial suppresjon (indusert menopause), i motsetning til naturlig menopause hvor FSH-nivåene er forhøyet.

Triptorelin brukt som adjuvant behandling i kombinasjon med tamoksifen eller en aromatasehemmer er forbundet med høy risiko for osteoporose. En høyere forekomst av osteoporose er rapportert etter at triptorelin er brukt i kombinasjon med en aromatasehemmer, enn ved kombinasjon med tamoksifen (39 % vs. 25 %).

Før oppstart med triptorelin skal beinmineraltetthet evalueres, spesielt hos kvinner som har flere risikofaktorer for osteoporose. Disse pasientene skal overvåkes nøye og behandling for, eller forebygging mot, osteoporose skal initieres når nødvendig.

Hos pre-menopausale kvinner med hormonreseptorpositiv brystkreft i tidlig stadium skal behandling med triptorelin i kombinasjon med tamoksifen eller en aromatasehemmer etterfølge en nøye individuell vurdering av risikoer og fordeler.

Pasienter som har avbrutt sin behandling med triptorelin skal også seponere aromatasehemmer innen 1 måned etter siste triptorelininjeksjon (1 måneds formulering).

Risikoen for muskuloskeletale lidelser (inkludert ledd eller muskuloskeletale smerter) når triptorelin brukes i kombinasjon med enten en aromatasehemmer eller tamoksifen er henholdsvis ca. 89 % og 76 %.

Hypertensjon er rapportert som en særlig interessant bivirkning med frekvensen «svært vanlige» for triptorelin i kombinasjon med enten eksemestan eller tamoksifen (se pkt. 4.8). Premenopausale kvinner med brystkreft som får triptorelin i kombinasjon med enten eksemestan eller tamoksifen skal jevnlig overvåkes for kardiovaskulære risikofaktorer og blodtrykk.

Hyperglykemi og diabetes er rapportert som særlig interessante bivirkninger med frekvensen «vanlige» for triptorelin i kombinasjon med enten eksemestan eller triptorelin (se pkt. 4.8). Pre-menopausale kvinner med brystkreft som får triptorelin i kombinasjon med enten eksemestan eller tamoksifen skal jevnlig overvåkes for risikofaktorer på diabetes gjennom jevnlig overvåkning av blodglukose. Egnede antidiabetiske behandlinger initieres, dersom nødvendig, i henhold til nasjonale retningslinjer.

Depresjon forekom hos ca. 50 % av pasientene behandlet med triptorelin i kombinasjon med enten tamoksifen eller eksemestan i alle behandlingsgruppene i TEXT- og SOFT-studiene, men mindre enn 5 % av pasientene hadde alvorlig depresjon (grad 3-4). Pasienter bør informeres om dette og behandles hensiktsmessig dersom symptomer oppstår. Pasienter med kjent depresjon eller med tidligere depresjon skal overvåkes nøye under behandlingen.

Særlig hensyn bør tas til informasjonen som forskrives om relevant sikkerhetsinformasjon når eksemestan og tamoksifen gis i kombinasjon med triptorelin.

Kjemoterapi kan indusere midlertidig amenoré eller permanent tap av ovariale funksjoner som følge av cytotoxisk skade på gonadevev. Bevaring av pre-menopausalstatus etter fullført kjemoterapi skal bekreftes, som anbefalt av kliniske retningslinjer, ved at blodkonsentrasjoner av østradiol og FSH er innenfor referanseverdiene for pre-menopausale kvinner.

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.

Siden androgen deprivasjonsbehandling kan forlenge QT-intervallet bør samtidig bruk av Pamorelin og legemidler som forlenger QT-intervallet eller legemidler som kan indusere torsades de pointes, som antiarytmika klasse IA (f.eks. kinidin, disopyramid) eller klasse III (f.eks. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), metadon, moksifloksacin, antipsykotika osv. vurderes nøye (se pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Graviditet skal utelukkes før Pamorelin forskrives.

Triptorelin må ikke brukes under graviditet, da samtidig bruk av GnRH-agonister er forbundet med en teoretisk risiko for abort eller fosterskade. Før behandling skal potensielt fertile kvinner undersøkes nøye for å utelukke graviditet. Ikke-hormonelle prevensjonsmetoder bør anvendes under behandlingen inntil menstruasjonen kommer tilbake.

Amming

Triptorelin må ikke brukes under amming.

Fertilitet

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

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 synsforstyrrelser, og dette kan påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Generell toleranse hos menn

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

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

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

Frekvensen av bivirkningene klassifiseres som følger: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra 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* Humør-forandringer*	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	Abdominalsmert er Konstipasjon Diaré Oppkast	Abdominal distensjon Dysgeusi Flatulens	
<i>Hud- og underhudssykdomme r</i>	Hyperhidrose		Akne Alopesi Erytem Pruritus Utslett Urtikaria	Blemmer Purpura	Angionevrotisk ødem
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</i>	Rygg smerter	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 ejakulasjonssv ikt, ejakulasjonslid elser)	Bekkensmerter	Gynekomasti Brystmerter Testikkelatrofi Testikkelsmerte		
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstede t</i>	Asteni	Reaksjon på injeksjonsstedet (inkludert erytem, betennelse og smerte) Ødem	Letargi Perifert ødem Smerte Rigor Somnolens	Brystmerter Problemer med å stå Influensaliknen de 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 glutamyltransfera	Økt nivå av alkalisk fosfatase i blodet	

			se Vekttap		
--	--	--	---------------	--	--

*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 initielle 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 ("tumour flare"). Vanligvis vises dette i form av en økning i urinerings symptomer ($< 2\%$) og metastatisk smerte (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 urinveisobstruksjon eller ryggmargskompresjon. Pasienter med metastatiske vertebrale lesjoner og/eller nedre eller øvre urinveisobstruksjon bør derfor observeres nøye de første ukene av behandlingen (se pkt. 4.4).

Bruk av GnRH-agonister i behandling av prostatacancer kan være forbundet med økt beintap og kan føre til osteoporose og økt risiko for beinbrudd. Dette kan også føre til en ukorrekt diagnose av beinmetastaser.

Økt lymfocytall er rapportert hos pasienter under behandling med GnRH-analoger. Denne sekundære lymfocytosen synes å være relatert til GnRH-indusert kastrasjon og indikerer trolig at gonadehormoner er involvert i involusjonen av thymus.

Ved bruk av andre preparater med triptorelin er det sett trykkløst infiltrasjon på injeksjonsstedet etter subkutan injeksjon. Dette er mindre vanlig.

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 kvinner (se pkt. 4.4)

Basert på tilgjengelige kliniske data fra kvinner behandlet med triptorelin, annet enn som adjuvant behandling mot brystkreft (korttidsbehandling opptil 6 måneder), er følgende informasjon tilgjengelig: Som en konsekvens av redusert østrogennivåer er de vanligst rapporterte bivirkningene (forventet hos 10 % av kvinner eller mer) hodepine, redusert libido, søvnforstyrrelser, humørendringer, dyspareuni, dysmenorré, genital blødning, ovarial hyperstimuleringsyndrom (OHSS), ovarial hypertrofi, bekkenmerter, buksmerter, vulvovaginal tørrhet, hyperhidrose, hetetokter.

Følgende bivirkninger, vurdert som i det minste muligens relatert til behandling med triptorelin, er rapportert. De fleste er kjent for å være relatert til biokjemisk eller kirurgisk kastrering.

Frekvensen av bivirkningene klassifiseres som følger: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$). Frekvensen for bivirkninger rapportert etter markedsføring kan ikke anslås, og klassifiseres derfor med frekvensen «ikke kjent».

Organklasser	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent frekvens
<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>		hypersensitivitet		anafylaktisk sjokk
<i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</i>			redusert appetitt, væskeretensjon	
<i>Psykiatriske lidelser</i>	søvnforstyrrelser (inkl. insomni), humørforstyrrelser, redusert libido	depresjon*, nervøsitet	affektlabilitet, angst, depresjon**, desorientering	forvirring
<i>Nevrologiske</i>	hodepine	svimmelhet	dysgeusi, hypoestesi,	

<i>sykdommer</i>			synkope, svekket hukommelse, oppmerksomhetsforstyrrelse, parestesi, tremor	
<i>Øyesykdommer</i>			tørre øyne, synsvansker	synsforstyrrelser
<i>Sykdommer i øre og labyrint</i>			vertigo	
<i>Hjertesykdommer</i>			hjertebank	
<i>Endokrine sykdommer</i>				Hypofysær apopleksi***
<i>Karsykdommer</i>	hetetokter			hypertensjon
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</i>			dyspné, epistaksis	
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>		kvalme, buksmerter, magebesvær	abdominal distensjon, munntørrehet, flatulens, munnsår, oppkast	diaré
<i>Hud- og underhudsykdommer</i>	akne, hyperhidrose, seborré		alopeci, tørr hud, hirsutisme, onykoklase, pruritus, utslett	angionevrotisk ødem, urtikaria
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</i>		artralgi, muskelspasm, smerte i ekstremiteter	ryggsmerter, myalgi	muskelsvakhet
<i>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer</i>	brystlidelser, dyspareuni, genital blødning (inkl. vaginal blødning, bortfallsblødning), ovarial hyperstimuleringsyndrom (OHSS), ovarial hypertrofi, bekkenmerter, vaginal tørrhet	brystmerter	coital blødning, cystocele, menstruasjonslidelser (inkl. dysmenoré, metroragi og menoragi), ovariecyste, vaginal utflod	amenoré
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i>	asteni	reaksjon ved injeksjonsstedet (inkl. smerte, hevelse, erytem og inflammasjon), perifert ødem		pyreksi, sykdomsfølelse
<i>Undersøkelser</i>		vektøkning	vektnedgang	forhøyet alkalisk fosfatase, forhøyet blodtrykk

Bivirkningstabellen er basert på kliniske data fra ulike formuleringer av triptorelin og ved andre indikasjoner enn brystkreft (f.eks. kvinnelig infertilitet, endometriose og behandling av livmorknuter [fibroma/myoma uteri] før kirurgi) og på klasseeffekt av GnRH-agonister.

*Langtidsbehandling: Frekvensen baseres på klasseeffektfrekvenser felles for alle GnRH-agonister

**Korttidsbehandling: Frekvensen baseres på klasseeffektfrekvenser felles for alle GnRH-agonister

*** Rapportert etter initiell administrering hos pasienter med hypofyseadenom

I begynnelsen av behandlingen under den initiale, forbigående økningen av østradiolnivåer i plasma er det svært vanlig ($\geq 10\%$) at symptomer på endometriose, inkludert bekkenmerter og dysmenoré, forverres.

Genital blødning, inkludert menoragi og metroragi, kan forekomme i den påfølgende måneden etter den første injeksjon.

Ved behandling av infertilitet kan kombinasjonen med gonadotropiner føre til ovarial hyperstimuleringssyndrom. Ovarial hypertrofi, bekken- og/eller buksmerter kan observeres (se pkt. 4.4).

Langvarig bruk av GnRH-analoger kan føre til tap av beinmasse, som utgjør en risikofaktor for osteoporose.

Brystkreft

Ved behandling med triptorelin i kombinasjon med enten tamoksifen eller en aromatasehemmer i opptil 5 år i TEXT- og SOFT-studiene, var de vanligste observerte bivirkningene hetetokter, muskuloskeletale lidelser, fatigue, insomni, hyperhidrose, vulvovaginal tørrhet og depresjon.

Frekvensen for bivirkningene rapportert med triptorelin i kombinasjon med tamoksifen (n = 2325) eller eksemestan (n = 2318) er vist i tabellen. Frekvensen av bivirkningene klassifiseres som følger: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$).

Organklasser	Svært vanlige $\geq 1/10$	Vanlige $\geq 1/100$ til $< 1/10$	Mindre vanlige $\geq 1/1000$ til $< 1/100$	Sjeldne $\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$
Forstyrrelser i immunsystemet		hypersensitivitet		
Endokrine sykdommer		diabetes mellitus (glukoseintoleranse) hyperglykemi		
Psykiatriske lidelser	insomni, redusert libido, depresjon			
Nevrologiske sykdommer			cerebral iskemi, blødning sentralnervesystemet	
Hjertesykdommer			myokardial iskemi	QT-forlengelse
Karsykdommer	hetetokter, hypertensjon			
Gastrointestinale sykdommer	kvalme			
Hud- og underhudssykdommer	hyperhidrose			
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	muskuloskeletale forstyrrelser, osteoporose	beinbrudd		
Sykdommer i nyre og urinveier	urininkontinens			
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	dyspareuni, vaginal tørrhet			
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	fatigue	reaksjon ved injeksjonsstedet		

Bivirkningene angitt ovenfor skal brukes i tillegg til bivirkningene for triptorelin som er identifisert hos menn og kvinner i tabellene ovenfor. Disse vil gi en fullstendig beskrivelse av bivirkningsprofilen ved bruk til suppresjon av ovariefunksjon (OFS) i kombinasjon med enten eksemestan eller tamoksifen.

Osteoporose er rapportert med en høyere frekvens når triptorelin brukes i kombinasjon med eksemestan, enn i kombinasjon med tamoksifen (39 % vs. 25 %) (se pkt. 4.4).

Muskuloskeletale lidelser og beinbrudd er også vanligvis rapportert i kombinasjon med eksemestan, enn i kombinasjon med tamoksifen (henholdsvis 89 % vs. 76 % og 6,8 % vs. 5,2 %).

Hypertensjon er rapportert som en bivirkning av særlig interesse med frekvensen «svært vanlige» når triptorelin brukes i kombinasjon med enten eksemestan eller tamoksifen (henholdsvis 23 % og 22 %).

Hyperglykemi og diabetes er rapportert som bivirkninger av særlig interesse, med frekvensen «vanlige» når triptorelin brukes i kombinasjon med enten eksemestan eller tamoksifen (hyperglykemi: henholdsvis 2,6 % og 3,4 %; diabetes: henholdsvis 2,3 % og 2,3 %).

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 administrasjonsmåten til Pamorelin medfører liten fare for utilsiktet eller tilsiktet overdosering. Det er ingen erfaring fra overdosering hos mennesker. Dyreforsøk viser ingen tydelige effekter ved høyere doser Pamorelin bortsett fra den tilsiktede effekten på konsentrasjonen av kjønns hormoner og på reproduksjonsorganene. Ved overdosering er symptomatisk behandling indisert.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Hormoner og beslektede substanser, gonadotropinfrigjørende hormonanaloger, 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. Dyrestudier med hanndyr og studier hos menn viser at etter administrering av triptorelin oppstår en initiell forbigående økning i nivået av luteiniserende hormon (LH), follikkelstimulerende hormon (FSH) og testosteron i blodet. Kronisk og kontinuerlig administrering av triptorelin vil imidlertid føre til redusert utskillelse av LH og FSH og suppresjon av steroiddannelsen i testikler og ovarier. En reduksjon i serumtestosteronnivået hos menn til nivået som normalt sees etter kirurgisk kastrasjon forekommer ca. 2-4 uker etter behandlingsstart. Dette resulterer i ytterligere atrofi av kjønnsorganene. Disse effektene er vanligvis reversible når behandlingen avsluttes.

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

Klinisk effekt og sikkerhet:

Prostatacancer

Etter en enkel intramuskulær injeksjon av Pamorelin hos friske, frivillige menn økte testosteronnivået til høyeste verdi på dag 4, for deretter å synke til lavere nivå etter 4 uker. Åtte uker etter denne enkeltinjeksjonen ble ikke de lave verdiene av testosteron opprettholdt. En lignende profil for

serumtestosteron ble observert hos pasienter med avansert prostatacancer når triptorelinembonat ble injisert intramuskulært, men etter den andre injeksjonen ble kastrasjonsnivået av testosteron opprettholdt.

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 prostatakraft.

Brystkreft

Kliniske studier utført hos pre-menopausale kvinner med hormonreseptorpositiv brystkreft i tidlig stadium er gjort med triptorelin for å undertrykke sekresjon av østradiol fra ovariene, hovedkilden til østrogen. Basert på studier utført hos friske kvinner og kvinner med endometriose, oppnås effekten av triptorelin 3-4 uker etter administrering.

To fase III-studier (SOFT og TEXT) har undersøkt fordelene ved 5 års suppressjon av ovariefunksjon (OFS) i kombinasjon med tamoksifen (T) eller en aromatasehemmer (eksemestan – E) hos pre-menopausale kvinner med hormonreseptorpositiv brystkreft i tidlig stadium.

Triptorelin var den hovedsakelige behandlingsmetoden brukt for å oppnå OFS (91,0 % av de randomiserte pasientene i SOFT-studien, og 100 % i TEXT-studien). De resterende 9 % av kvinner i SOFT-studien hadde bilateral ovariectomi eller bilateral strålebehandling av ovariene.

SOFT-studien inkluderte pasienter etter brystkirurgi som forble pre-menopausale etter fullført adjuvant eller neoadjuvant kjemoterapi, og pre-menopausale kvinner som ikke hadde fått kjemoterapi og hvor T alene var vurdert som egnet behandling. Pasientene ble randomisert til å få E+OFS, T+OFS

eller T alene. I TEXT-studien ble kvinner inkludert etter brystkirurgi og randomisert til behandling med T+OFS eller E+OFS. De som fikk kjemoterapi begynte med det samtidig som GnRH-analogen etter randomisering. Effekten ble i begge studier målt ved bruk av det primære endepunktet 5-årig sykdomsfri overlevelse (DFS) og sekundære endepunkter inkluderte brystkreftfritt intervall (BCFI), fjerntliggende tilbakefallsfritt intervall (DRFI) og total overlevelse (OS).

Resultater fra SOFT-studien

SOFT-studien var designet for å besvare spørsmål om tilleggsverdien av OFS til tamoksifen som adjuvant behandling hos pre-menopausale kvinner med hormonreseptorpositiv brystkreft i tidlig stadium.

Denne OFS-spørsmålsanalysen sammenlignet DFS mellom pasienter randomisert til T+OFS versus T alene. Ved en median oppfølging på 67 måneder (5,6 år) var DFS-hendelser rapportert for 299/2033 pasienter (14,7 %) i «intention-to-treat»-populasjonen (ITT).

Totalt hadde 53,3 % av pasientene fått tidligere kjemoterapi (dvs. pasienter som ville ha en høy risiko for tilbakefall av brystkreft). Den absolutte forskjellen ved 5 år var tydeligere blant pasienter som hadde fått tidligere kjemoterapi: DFS 80,7 % (T+OFS) versus 77,1 % (T alene) (tabell 1).

1 OFS-spørsmål: 67-måneders effektresultater for pasienter som hadde fått tidligere kjemoterapi (ITT-populasjon)

Effektendepunkter	T alene N=542		T+OFS N=542		T alene vs. T+OFS Hazard Ratio (95 % KI)
	Hendelser	Hendelsesfrie rater (%)	Hendelser	Hendelsesfrie rater (%)	
DFS[a]	122	77,1	107	80,7	0,82 (0,64 til 1,07)
BCFI	116	78,0	97	82,5	0,78 (0,60 til 1,02)
DRFI	90	83,6	82	84,8	0,87 (0,64 til 1,17)
OS[b]	57	90,9	39	94,5	0,64 (0,42 til 0,96)

BCFI=brystkreftfritt intervall, KI=konfidensintervall, DFS=sykdomsfri overlevelse, DRFI=fjerntliggende tilbakefallsfritt intervall, ITT=intention-to-treat, OFS=suppresjon av ovariefunksjon, OS=total overlevelse, T=tamoksifen

a Sykdomsfri overlevelse er definert som første forekomst av lokalt eller distalt tilbakefall, kontralateral brystkreft eller død av enhver årsak.

b Data for total overlevelse var ikke modne ved 67 måneder.

Kombinert SOFT- og TEXT-studieresultater

TEXT-studien var designet for å vurdere rollen til aromatasehemmere (AI) (eksemestan) ved adjuvant behandling av pre-menopausale kvinner med endokrinresponsiv brystkreft i tidlig stadium behandlet med OFS.

AI-spørsmålsanalysen kombinerte TEXT- og SOFT-studiene og sammenlignet DFS mellom pasienter randomisert til E+OFS versus T+OFS.

Ved median oppfølging på 68 måneder (5,7 år) var DFS-hendelser rapportert for 514/4690 pasienter (11,0 %) i ITT-populasjonen. Samlet sett var estimert 5-års DFS forbedret ved 91,1 % (95 % KI, 89,7 % til 92,3 %) blant pasienter som fikk E+OFS, sammenlignet med 87,3 % (95 % KI, 85,7 % til 88,7 %) blant pasienter som fikk T+OFS (HR=0,717, 95 % KI: 0,602 til 0,855, p=0,0002). Tabell 2 viser effektresultater for pasienter som hadde fått tidligere kjemoterapi i AI-analysen.

2 AI-spørsmål: 68-måneders effektresultater for pasienter som hadde fått tidligere kjemoterapi ITT-populasjon)

Effektendepunkter	E+OFS N=544		T+OFS N=543		Hazard Ratio E+OFS vs. T+OFS (95 % KI)
	Hendelser	Hendelsesfrie	Hendelser	Hendelsesfrie	

		rater (%)		rater (%)	
DFS[a]	81	84,3	98	80,6	0,838 (0,625 til 1,125)
BCFI	72	86,1	90	82,2	0,818 (0,600 til 1,116)
DRFI	61	88,0	77	84,6	0,808 (0,577 til 1,131)
OS[b]	46	91,8	35	94,1	1,387 (0,894 til 2,154)

AI=aromatasehemmer, BCFI=brystkreftfritt intervall, KI=konfidensintervall, DFS=sykdomsfri overlevelse, E=eksemestan, DRFI=fjerntliggende tilbakefallsfritt intervall, ITT=intention-to-treat, OFS=suppresjon av ovariefunksjon, OS=total overlevelse, T=tamoksifen

a Sykdomsfri overlevelse er definert som første forekomst av lokalt eller distalt tilbakefall, kontralateral brystkreft eller død av enhver årsak.

b Data for total overlevelse var ikke modne ved 67 måneder.

En oppdatert analyse etter en median oppfølging på 8 år har bekreftet den positive nytte-risiko-profilen av 5-års behandling med triptorelin.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Hos menn

Absorpsjon

Etter en enkel intramuskulær injeksjon av Pamorelin hos friske, frivillige menn var gjennomsnittlig toppkonsentrasjon av triptorelin i serum 28,4 ng/ml etter 1-3 timer og 0,084 ng/ml etter 4 uker.

Absolutt biotilgjengelighet av triptorelin gitt intramuskulært i forhold til triptorelin gitt intravenøst var ca. 83 %. Det var ingen signifikant akkumulering etter gjentatt månedlig intramuskulær administrering av Pamorelin.

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 ved steady state av triptorelin ved intravenøs administrering av 0,5 mg triptorelinacetat er ca. 30 liter hos friske, frivillige menn. Siden det ikke er noen holdepunkter for at triptorelin ved klinisk relevante konsentrasjoner binder seg til plasmaproteiner, 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, mens dette økte til 62 % hos menn med nedsatt leverfunksjon. Kreatininclearance (Cl_{creat}) hos friske frivillige var 150 ml/minutt og kun 90 ml/minutt hos individer med nedsatt leverfunksjon. Dette indikerer derfor at leveren er et hovedsete for eliminasjon av triptorelin. Hos 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.

Hos kvinner

Etter én intramuskulær injeksjon med Pamorelin hos friske pre-menopausale kvinner, ble maksimumskonsentrasjonen av triptorelin observert ca. 2 timer etter dosering og geometrisk gjennomsnittsverdi av C_{max} var 18,5 ng/ml.

Andre spesielle pasientgrupper

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

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 har sammenheng med at triptorelinclearance samsvarer med total kreatininclearance, som reduseres med alderen.

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

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Det farmakokinetiske/farmakodynamiske forholdet til triptorelin er ikke fullstendig klarlagt, 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-sekresjon de første dagene etter doseringen og som en konsekvens av dette også sekresjonen av testosteron. Som resultatene fra de ulike bioekvivalensstudiene har vist, 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 ekvivalent reduksjon av testosteronnivåene. Også i dette tilfellet kan graden av eksponering for triptorelin variere sterkt uten å påvirke den totale effekten på testosteronnivåene i serum.

Etter én intramuskulær injeksjon med Pamorelin hos friske pre-menopausale kvinner, var tiden til østradiol-suppresjon ca. 4,2 dager (geometrisk gjennomsnitt) og varigheten av E2-suppresjon var ca. 26,7 dager (geometrisk gjennomsnitt). Til tross for en ganske høy interindividuell variasjon 5 dager etter i.m.-injeksjon med Pamorelin, ble en østradiol-suppresjon observert i ca. 30 dager.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Toksisiteten av triptorelin er lav for organer utenom kjønnsorganene.

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

I kroniske 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 etter avsluttet dosering. Etter subkutan administrering av 10 mikrogram/kg fra dag 6 til 15 av drektigheten hos rotte, førte triptorelin ikke til embryotoksisitet, 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 % insidens av godartede tumorer i hypofysen ved hvert dosenivå, noe som førte til prematur død. Den økte insidensen 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 Hjelpetoffer

Pulver:

Laktid/glykolid-polymer
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

3 år.

Brukes umiddelbart etter tilberedning.

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 lilla flip-off-topp.

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

Esker med:

- 1 hetteglass, 1 ampulle og 1 blister med 1 injeksjonssprøyte og 2 injeksjonskanyler.
- 3 hetteglass, 3 ampuller og 3 blistere som hver inneholder 1 injeksjonssprøyte og 2 injeksjonskanyler.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

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.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

06-4035

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 26.11.2007

Dato for siste fornyelse: 08.03.2010

10. OPPDATERINGSDATO

27.03.2023