

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Pamorelin 22,5 mg pulver och vätska till injektionsvätska, depotsuspension

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska innehåller triptorelinembonat motsvarande 22,5 mg triptorelin. Efter upplösning i 2 ml spädningsvätska innehåller 1 ml färdigberedd suspension 11,25 mg triptorelin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver och vätska till injektionsvätska, depotsuspension.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Pamorelin är indicerat för behandling av lokalt avancerad eller metastaserande hormonberoende prostatacancer.

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

Pamorelin är indicerat för behandling av central pubertas praecox (CPP) hos barn från 2 års ålder med en debut av CPP före 8 års ålder hos flickor och före 10 års ålder hos pojkar.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Rekommenderad dos av Pamorelin 22,5 mg är 22,5 mg triptorelin (1 injektionsflaska) var sjätte månad (24 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.

Pediatrisk population

Central pubertas praecox (före 8 års ålder hos flickor och före 10 års ålder hos pojkar)

Vid behandling av barn med Pamorelin 22,5 mg bör en övergripande övervakning ske av en barnendokrinolog, barnläkare eller endokrinolog med kompetens inom behandling av central pubertas praecox.

Behandlingen ska avslutas i den fysiologiska puberteten hos pojkar och flickor och bör inte fortsätta hos flickor med benmognad vid en ålder över 12-13 år. Data är begränsad för pojkar avseende den optimala tidpunkten för avslutande av behandlingen baserat på benmognadsålder, men det rekommenderas att behandlingen avslutas hos pojkar med benmognad på 13-14 år.

Administreringssätt

Som med andra injektionsläkemedel bör injektionsstället varieras.

Efter rekonstituering ska suspensionen injiceras intramuskulärt relativt snabbt och utan dröjsmål för att undvika eventuell blockering av nålen.

Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet

Pamorelin är endast avsedd för intramuskulär användning.

Eftersom Pamorelin är en suspension av mikrogranulat måste intravaskulär injektion undvikas.

Injektionerna med Pamorelin ges av sjukvårdspersonal.

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).

Triptorelin är kontraindicerat vid graviditet och amning (se avsnitt 4.6).

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 benmineraldensiteten, 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.

Försiktighet bör iakttas vid intramuskulär injektion hos patienter som behandlas med antikoagulantia på grund av en potentiell risk för hematoma vid injektionsstället. Effekt och säkerhet av Pamorelin har endast visats för intramuskulär administrering. Subkutan administrering rekommenderas inte.

Krampanfall har rapporterats för GnRH-analoger, speciellt hos barn. Vissa av dessa patienter hade riskfaktorer för anfall (såsom tidigare epilepsi, intrakraniella tumörer eller samtidig medicinering med

läkemedel som är kända för att utgöra en risk för anfall). Krampanfall har också rapporterats hos patienter utan sådana riskfaktorer.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, vilket är i det närmaste ”natriumfritt”.

Män

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 prostatacancersymtomen 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, risk för medullakompression och 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 6:e månad (24 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 forskrivare 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.

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.

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

Pediatrisk population

Central pubertas praecox

Vid behandling av barn med progressiv hjärntumör bör en noggrann och individuell bedömning göras av risker och fördelar.

Pseudo pubertas praecox (gonadal eller adrenal tumör eller hyperplasi) och gonadotropin-oberoende pubertas praecox (testikeltoxikos, familjär Leydig cell hyperplasi) bör uteslutas.

Hos flickor kan initial stimulering av äggstockarna, följt av den behandlingsinducerade östrogennedregleringen leda till mild till måttlig vaginal blödning under den första månaden.

Behandlingen är en långtidsbehandling som anpassas individuellt. Pamorelin 22,5 mg bör administreras så exakt som möjligt var sjätte månad. En enstaka fördröjning av injektionsdatumet på några få dagar (169 ± 3 dagar) påverkar inte resultatet av behandlingen.

Efter avslutad behandling, utvecklas de pubertala dragen. Information med avseende på framtida fertilitet är fortfarande begränsad, men framtida reproduktiv funktion och fertilitet verkar inte påverkas av GnRH-behandling. Hos de flesta flickor startar regelbunden menstruation cirka ett år efter avslutad behandling.

Benmineraldensiteten kan minska under GnRH-behandling vid central pubertas praecox på grund av de förväntade effekterna av östrogensuppressionen. Efter avslutad behandling bibehålls dock efterföljande tillväxt av benmassan och den maximala benmassan i slutet av tonåren verkar inte påverkas av behandlingen.

Höftfyseolys kan förekomma efter avslutad GnRH-behandling. En förklaring till detta kan vara att de låga koncentrationerna av östrogen under behandlingen med GnRH-agonister försvagar epifysplattan. Den ökning i tillväxthastighet som sker efter avslutad behandling resulterar i en efterföljande reduktion av den skjuvkraft som krävs för att förskjuta epifysen.

Idiopatisk intrakraniell hypertoni

Idiopatisk intrakraniell hypertoni (pseudotumor cerebri) har rapporterats hos pediatrika patienter som får triptorelin. Patienter bör varnas för tecken och symtom på idiopatisk intrakraniell hypertoni, inklusive svår eller återkommande huvudvärk, synstörningar och tinnitus. Om idiopatisk intrakraniell hypertoni uppstår, bör utsättning av triptorelin övervägas.

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).

Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Pamorelin 22,5 mg är indicerat för vuxna män och barn. Det finns mycket begränsad mängd data från användning av triptorelin i gravida kvinnor. Pamorelin 22,5 mg är inte indicerat för användning av kvinnor.

Det ska säkerställas att patienten inte är gravid innan Pamorelin 22,5 mg förskrivs.

Triptorelin ska inte användas under graviditet eftersom samtidig användning av GnRH-agonister är förknippad med en teoretisk risk för abort eller fosterskador. Potentiellt fertila kvinnor bör undersökas noggrant för att utesluta graviditet före behandling. Icke-hormonella preventivmetoder bör användas under behandlingen tills menstruationen återkommer.

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

Anmning

Pamorelin 22,5 mg är inte indicerat för ammande kvinnor.

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 synrubbingar, som är möjliga biverkningar av behandlingen eller en följd av den underliggande sjukdomen.

4.8 Biverkningar

Allmän tolerans hos män

Eftersom patienter med lokalt avancerad eller metastaserande hormonberoende prostatacancer vanligen är äldre och har andra för denna åldersgrupp ofta förekommande sjukdomar, har mer än 90% av patienterna inkluderade i kliniska prövningar rapporterat biverkningar. Det är ofta svårt att bedöma om det finns ett orsakssamband. De vanligaste rapporterade biverkningarna relaterade till triptorelinbehandling, liksom för andra GnRH-agonister eller vid kirurgisk kastration, berodde på förväntade farmakologiska effekter. Dessa effekter innefattar värmevallningar och minskad libido. Med undantag för 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 ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ytterligare biverkningar efter marknadsföring Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer				nasofaryngit	
Blodet och lymfsystemet			trombocytos		anemi
Immunsystemet		hyper-sensitivitet		anafylaktisk reaktion	anafylaktisk chock
Endokrina systemet					hypofys-apoplexi**
Metabolism och nutrition			anorexi, diabetes mellitus, gikt, hyperlipidemi, ökad aptit		
Psykiska störningar	minskad libido	förlust av libido, depression*,	insomni, irritabilitet	förvirring, minskad aktivitet, eufori	ångest

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ytterligare biverkningar efter marknadsföring Ingen känd frekvens
		humör-förändringar*			
Centrala och perifera nervsystemet	parestesi i benen	yrsel, huvudvärk	parestesi	försämrat minne	
Ögon			synnedsättning	onormal känsel-för-nim-melse i ögat, synrubbningar	
Öron och balansorgan			tinnitus, vertigo		
Hjärtat			hjärtklappning		QT-förlängning* (se avsnitt 4.4 och avsnitt 4.5)
Blodkärl	värmevallningar	hypertoni		hypotoni	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			dyspné, epistaxis	ortopné	
Magtarmkanalen		muntorrhet, illamående	magsmäta, förstoppning, diarré, kräkningar	utspänd buk, dysgeusi, flatulens	
Hud och subkutan vävnad	hyperhidros		akne, alopeci, erytem, pruritus, hudutslag, urtikaria	blåsor, purpura	angioneurotiskt ödem
Muskuloskeletala systemet och bindväv	ryggsmärta	Muskulo-skeletal smärta, smärta i ben och armar	artralgi, skelettsmäta, muskelkramp, muskelsvaghet, myalgi	ledstelhet, ledsvullnad, muskuloskeletal stelhet, osteoartrit	
Njurar och urinvägar			nokturi, urinretention		urininkontinens
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	erektil dysfunktion (inklusive ejakulationssvikt, ejakulations-störning)	bäckensmäta	gynekomasti, smärta i bröstet, testikelatrofi, testikelsmäta		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	asteni	reaktion vid injektions-stället (inklusive erytem, inflammation och smärta), ödem	letargi, perifert ödem, smärta, rigor, somnolens	bröstsmärta, dysstasi, influensalik sjukdom, pyrexia	sjukdomskänsla
Undersökningar		viktökning	förhöjt alaninamino-transferas, förhöjt aspartatamino-transferas, förhöjt blodkreatinin, förhöjt blodtryck, förhöjt blodurea, förhöjt gammaglutamyl-	förhöjt alkaliskt fosfatas	

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ytterligare biverkningar efter marknadsföring Ingen känd frekvens
			transferas, viktninskning		

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

**Rapporterats efter initial administrering till 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 skelettfrakturer. Det kan också medföra en felaktig diagnos av skelettmetastaser.

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

Allmän tolerans hos barn (se avsnitt 4.4)

Frekvensen av biverkningarna är klassificerad enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$).

Organsystem	Mycket vanliga Behandlings- relaterade biverkningar	Vanliga Behandlings- relaterade biverkningar	Mindre vanliga Behandlings- relaterade biverkningar	Ytterligare biverkningar efter marknadsföring Ingen känd frekvens
Immunsystemet		hypersensitivitet		anafylaktisk chock
Metabolism och nutrition			fetma	
Psykiska störningar			humörförändringar	affektlabilitet, depression, nervositet
Centrala och perifera nervsystemet		huvudvärk		Idiopatisk intrakraniell hypertoni (pseudotumor cerebri) (se avsnitt 4.4) krampanfall*
Ögon			synnedsättning	synrubbingar
Blodkärl		värmevallningar		hypertoni
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			epistaxis	

<i>Magtarmkanalen</i>		magsmäta	kräkningar, förstoppning, illamående	
<i>Hud och subkutan vävnad</i>		akne	pruritus, hudutslag, urtikaria	angioneurotiskt ödem
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>			nacksmärta	myalgi
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</i>	vaginal blödning (inklusive blödning, bortfallsblödning, uterin blödning, vaginal flytning, vaginal blödning inklusive stänklödning)		smärta i bröstet	
<i>Allmänna symtom och/eller symtom på administreringsstället</i>		reaktion vid injektionsstället (inklusive smärta, erytem och inflammation)	sjukdomskänsla	
<i>Undersökningar</i>		viktökning		förhöjt prolaktin, förhöjt blodtryck

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

Generellt

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.

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

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

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), testosteron hos handjur respektive manliga patienter och östradiol hos kvinnliga 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.

Hos män med prostatacancer

En minskning av testosteronnivåerna i serum till nivåer som normalt ses efter kirurgisk kastration sker inom 2 till 4 veckor efter behandlingsstart. Pamorelin 22,5 mg har utformats så att det ska frisättas 22,5 mg triptorelin under en 6-månadersperiod. När kastrationsnivåer av testosteron har uppnåtts i slutet av första månaden, upprätthålls serumtestosteronnivåerna så länge patienten får sina injektioner var tjugofjärde vecka.

Detta leder till en åtföljande atrofi av könsorganen. Effekten är i regel reversibel efter avslutad behandling. Genom att mäta nivåerna av testosteron och prostataspecifikt antigen i serum kan man avgöra hur effektiv behandlingen är. Som visats i det kliniska prövningsprogrammet sågs en 97 %-ig relativ minskning av medianvärdet av PSA vid månad 6 för Pamorelin 22,5 mg.

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

Klinisk effekt och säkerhet vid prostatacancer

Administrering av Pamorelin 22,5 mg till patienter med avancerad prostatacancer som en intramuskulär injektion om totalt 2 doser (12 månader) resulterade i såväl uppnådda kastrationsnivåer av testosteron efter 4 veckor hos 97,5% av patienterna, som upprätthållande av kastrationsnivåer av testosteron hos 93,0% av patienterna från andra månaden till och med tolfte 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.

Klinisk effekt och säkerhet hos barn med central pubertas praecox

I en icke-jämförande klinisk studie behandlades 44 barn med central pubertas praecox (39 flickor och 5 pojkar) med totalt två intramuskulära injektioner Pamorelin 22,5 mg under 12 månader (48 veckor). Suppression av stimulerade LH-koncentrationer till prepubertala nivåer uppnåddes i 95,5% av patienterna vid månad 3 och i 93,2% och 97,7% av patienterna vid månad 6 respektive 12. Följden av detta är en tillbakagång eller stabilisering av sekundära könskaraktistika och inbromsning av accelererad benmognad och tillväxt.

Hos flickor kan initial stimulering av äggstockarna, följt av den behandlingsinducerade östrogenökningen leda till mild till måttlig uterin bortfallsblödning under den första månaden.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter en intramuskulär injektion av Pamorelin 22,5 mg till patienter med prostatacancer var $t_{\max}$ 3 (2-12) timmar och $C_{\max}$ (0-169 dagar) var 40,0 (22,2-76,8) ng/ml.

Hos barn med central pubertas praecox var $t_{\max}$ 4 (2-8) timmar och $C_{\max}$ (0-169 dagar) var 39,9 (19,1-107,0) ng/ml.

Under 12 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 totalt 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 22,5 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 hypofystumörer vid alla dosnivåer, med prematur död som följd. En ökad incidens av hypofystumörer hos råttor är en vanlig effekt i samband med GnRH-agonistbehandling. Den kliniska relevansen är inte känd.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Pulver:

Poly (d,l-laktid-koglykolid)

Mannitol

Karmellosnatrium

Polysorbat 80

Spädningsvätska:

Vatten för injektionsvätskor.

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

4 år.

Färdigblandad injektionsvätska ska användas omgående.

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

Pulverflaska: 6 ml genomskinlig ljusbrun injektionsflaska (typ I glas) med bromobutylgummipropp och aluminiumkapsyl med mörkgrönt flip-off-lock.

Lösningssampull: 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.

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 spädning 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.
Ej använt läkemedel och 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

44590

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2010-12-03 / 2019-10-09

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-02-17