

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

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

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELFORM

Pulver och vätska till injektionsvätska, depotsuspension

Pulvret är ett vitt till benvitt pulver och vätskan är en klar lösning.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Prostatacancer

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

Bröstcancer

Som adjuvant behandling i kombination med tamoxifen eller aromatashämmare vid hormonreceptorpositiv bröstcancer i tidigt stadium hos kvinnor med hög risk för återfall som är konstaterat premenopausala efter avslutad kemoterapi (se avsnitt 4.3, 4.4, 4.8 och 5.1).

Endometrios

Pamorelin är indicerat för symtomlindring vid endometrios.

Central pubertas praecox

Pamorelin är indicerat för central pubertas praecox för flickor före 8 års ålder och för pojkar före 10 års ålder.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Prostatacancer

Innehållet i en injektionsflaska, motsvarande 3,75 mg triptorelin, injiceras intramuskulärt en gång i månaden (var 4:e vecka). Injektionen ges omväxlande i höger och vänster glutealregion.

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

Patienter med metastatisk kastrationsresistent prostatacancer, som inte har genomgått en kirurgisk kastration och som behandlas med triptorelin samt bedömts lämpliga för androgen biosynteshämmare, måste ändå fortsätta stå på behandling med triptorelin.

Bröstcancer

Innehållet i en injektionsflaska, motsvarande 3,75 mg triptorelin, injiceras intramuskulärt en gång i månaden (var 4:e vecka) i kombination med tamoxifen eller en aromatashämmare. Triptorelin ska påbörjas efter avslutad kemoterapi, när premenopausal status har konstaterats (se avsnitt 4.4). Behandling med triptorelin måste inledas minst 6-8 veckor innan behandling med aromatashämmare påbörjas. Minst två injektioner av triptorelin (med ett intervall på 4 veckor mellan injektionerna) bör ges innan behandling med aromatashämmare påbörjas.

Behandling med triptorelin får inte avbrytas under behandling med aromatashämmare, det kan leda till en rebound-effekt hos premenopausala kvinnor med ökning av cirkulerande östrogen som följd.

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

Endometrios

En intramuskulär injektion av Pamorelin 3,75 mg var 4:e vecka. Behandlingen måste påbörjas under de första fem dagarna av menstruationscykeln.

Behandlingens varaktighet: detta beror på den initiala svårighetsgraden av endometriosen och de förändringar som observeras i de kliniska egenskaperna (funktionella och anatomiska) under behandlingen. Behandlingen bör inte administreras i mer än 6 månader (se avsnitt 4.8). Det rekommenderas inte att genomföra en andra behandlingskur med triptorelin eller en annan GnRH-analog. Hos patienter som behandlats med GnRH-analoger för endometrios, har tillägg av en s.k. add-back-behandling (östrogen och gestagen) visat sig minska förlusten av bentäthet och minska vasomotoriska symtom. Därför, om så är lämpligt, bör add-back-behandling administreras samtidigt med GnRH-analog, med hänsyn till riskerna och fördelarna med varje behandling.

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

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

Barn över 30 kg i kroppsvikt: en intramuskulär injektion var 4:e vecka (28 dagar), d.v.s. administrera hela volymen (2 ml).

Barn mellan 20 och 30 kg i kroppsvikt: två tredjedelar av dosen intramuskulärt, var 4:e vecka (28 dagar), d.v.s. administrera två tredjedelar (1,3 ml) av volymen av den rekonstituerade suspensionen.

Barn under 20 kg i kroppsvikt: halv dos intramuskulärt, var 4:e vecka (28 dagar), d.v.s. administrera halva volymen (1 ml) av den rekonstituerade suspensionen.

Behandlingen bör avbrytas runt den fysiologiska puberteten hos pojkar och flickor, och det rekommenderas att behandlingen inte fortsätter hos flickor med benmognad på mer än 12 till 13 år. Det finns begränsade data tillgänglig för pojkar, avseende den optimala tiden att avbryta behandlingen baserat på benålder, men det rekommenderas att behandlingen avbryts för pojkar med en benmognadsålder på 13 till 14 år.

Behandlingskontroll

Män: För behandlingskontroll bör PSA och testosteron i serum bestämmas. Efter en initial ökning av serumtestosteron nås kastrationsnivå efter 2-4 veckor för att kvarstå så länge behandlingen fortsätter. Övergående ökning av mängden sura fosfater förekommer ibland på ett tidigt stadium men har vanligen återgått till normala eller nära normala värden under 4:e veckan.

Kvinnor: Graviditet bör uteslutas innan behandlingen påbörjas.

Patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion

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

Administreringsätt

Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet

Som med andra injektionsläkemedel bör injektionsstället varieras.

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).

Graviditet och amning.

Vid premenopausal bröstcancer: Insättande av aromatashämmare innan adekvat ovariell funktionshämning med triptorelin har uppnåtts (se avsnitt 4.2 och 4.4).

4.4 Varningar och försiktighet

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

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

Det finns en ökad risk för depression (som kan vara allvarlig) för patienter som behandlas med GnRH-agonister, som triptorelin. Patienterna 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 hematom vid injektionsstället.

Krampanfall har rapporterats för GnRH-analoger, speciellt hos kvinnor och 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 injektionsflaska, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

Prostatacancer

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 (tumour flare) och en tillfälligt ökad cancerrelaterad smärta (metastassmärta), vilken kan behandlas symtomatiskt.

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

Efter kirurgisk kastration ger triptorelin ingen ytterligare minskning av testosteronkoncentrationen 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.

Kvinnor

Det bör fastställas att patienten inte är gravid innan behandling med Pamorelin 3,75 mg sätts in.

Minskning av bentäthet

Vid användning av GnRH-agonister är sannolikheten stor att bentätheten minskar. Under en behandlingsperiod på 6 månader kan bentätheten minska med cirka 1 % per månad. För varje 10 % minskning av bentätheten ökar risken för fraktur två till tre gånger. Inga data finns tillgängliga för patienter med kliniskt fastställd osteoporos eller med riskfaktorer för osteoporos (t.ex. kroniskt alkoholmissbruk, rökning, långtidsbehandling med läkemedel som minskar bentätheten, t.ex. antiepileptika eller kortikoider, osteoporos i släkten, undernäring, t.ex. anorexi nervosa). Eftersom minskning av bentätheten troligen är mer skadlig hos dessa patienter bör behandling med triptorelin övervägas på individuell basis och endast påbörjas om fördelarna med behandlingen överväger riskerna. Ytterligare åtgärder för att motverka minskning av bentätheten bör övervägas.

Bröstcancer

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

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

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

Bentätheten bör utvärderas innan behandling med triptorelin, särskilt hos kvinnor som har flera riskfaktorer för osteoporos. Dessa patienter bör övervakas noggrant och behandling av, eller förebyggande behandling, mot osteoporos bör initieras när det är lämpligt.

Behandling med triptorelin i kombination med tamoxifen eller aromatashämmare av premenopausala kvinnor med hormonreceptorpositiv bröstcancer i tidigt stadium, bör individuellt och noggrant bevakas genom bedömning av risker och fördelar.

Patienter som avbrutit sin triptorelinbehandling bör också avbryta sin behandling med aromatashämmare inom en månad efter den sista triptorelininjektionen (enmånadsberedning).

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

Hypertoni som man tittade särskilt på, rapporterades som ”mycket vanlig” biverkning både när triptorelin har kombinerats med exemestan eller med tamoxifen (se avsnitt 4.8). Premenopausala kvinnor med bröstcancer som får triptorelin i kombination, med antingen exemestan eller tamoxifen, bör ha regelbunden övervakning av kardiovaskulära riskfaktorer och blodtryck.

Hyperglykemi och diabetes rapporterades som särskilt intressanta biverkningar med frekvensen ”vanlig” för både triptorelin i kombination med exemestan och triptorelin i kombination med tamoxifen (se avsnitt 4.8). Premenopausala kvinnor med bröstcancer som tar triptorelin i kombination med antingen exemestan eller tamoxifen bör regelbundet övervakas för att upptäcka eventuella riskfaktorer för diabetes genom regelbunden blodsockerövervakning och lämplig anti-diabetesbehandling bör sättas in i förekommande fall, i enlighet med nationella riktlinjer.

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

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

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

Endometrios

GnRH-agonist rekommenderas inte för patienter under 18 år. Ungdomar och unga kvinnor (särskilt yngre än 16 år), som kanske inte har uppnått maximal bentäthet, bör följas upp noggrant. Hos patienter som behandlats med GnRH-analoger för endometrios har tillägg av add-back-behandling (ett östrogen och gestagen) visat sig minska förlust av bentäthet och minska vasomotoriska symtom (se "Dosering och administreringssätt" avsnitt 4.2 för ytterligare information).

Vid användning av den rekommenderade dosen ger triptorelin upphov till en konstant hypogonadotropisk amenorré. Om vaginal blödning uppstår efter den första månaden, bör östrogennivån mätas och om nivån är under 50 pg/ml bör eventuellt samband med organisk patologisk förändring undersökas.

När behandlingen avslutas återtar äggstockarna sin funktion och ägglossning sker ungefär 2 månader efter den sista injektionen. Ett icke-hormonellt preventivmedel bör användas under hela behandlingen inklusive en månad efter den sista injektionen.

Eftersom menstruationen ska upphöra under triptorelinbehandling ska patienten instrueras att informera sin läkare om regelbunden menstruation kvarstår.

I pediatrik population

Central pubertas praecox

Hos flickor bör det bekräftas att patienten inte är gravid innan triptorelin förskrivs. 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.

Efter avslutad behandling, utvecklas de pubertala dragen. Information med avseende på framtida fertilitet är fortfarande begränsad.

Hos de flesta flickor startar regelbunden menstruation cirka ett år efter avslutad behandling.

Bentätheten kan minska under GnRH-behandling för central pubertas praecox. Dock påverkas ej efterföljande tillväxt av benmassa efter avslutad behandling, maximal benmassa i sena tonåren verkar inte påverkas av behandlingen.

Glidning av femurepifys 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 ska iakttas 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).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Graviditet bör uteslutas innan Pamorelin 3,75 mg föreskrivs.

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

Amning

Triptorelin ska inte användas under amning.

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Erfarenhet från kliniska prövningar

Allmän tolerans hos män (se avsnitt 4.4)

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
<i>Infektioner och infestationer</i>				nasofaryngit	
<i>Blodet och lymfsystemet</i>			trombocytos		Anemi
<i>Immunsystemet</i>		Hyper-sensitivitet		anafylaktisk reaktion	anafylaktisk chock
<i>Endokrina systemet</i>					Hypofys-apoplexi**
<i>Metabolism och nutrition</i>			anorexi, diabetes mellitus, gikt, hyperlipidemi, ökad aptit		
<i>Psykiska störningar</i>	minskad libido	depression*, humör-svängningar*, förlust av libido	insomni, irritabilitet,	förvirring, minskad aktivitet, eufori	ångest
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	parestesi i benen	yrsel, huvudvärk	parestesi	försämrat minne	
<i>Ögon</i>			synnedsättning	onormal känsel-för-nim-melse i ögat, synrubbingar	
<i>Öron och balansorgan</i>			Tinnitus, vertigo		
<i>Hjärtat</i>			hjärtklappning		QT-förlängning* (se avsnitt 4.4 och avsnitt 4.5)
<i>Blodkärl</i>	värmevallningar	hypertoni		hypotoni	
<i>Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum</i>			dyspné, epistaxis	ortopné	
<i>Magtarmkanalen</i>		muntorrhet, illamående	magsmärtor, förstoppning, diarré, kräkningar	utspänd buk, dysgeusi, flatulens	
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	hyperhidros		akne, alopeci, erytem, pruritus, hudutslag, urtikaria	blåsor, purpura	Angioneurotiskt ödem
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>	ryggsmärta	Muskulo-skeletal	artralgi, skelettsmärta,	ledstelhet, ledsvullnad,	

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ytterligare biverkningar efter marknadsföring Ingen känd frekvens
		smärta, smärta i ben och armar	muskelkramp, muskelsvaghet, myalgi	muskulo-skeletal stelhet, osteoartrit	
Njurar och urinvägar			nokturi, urinretention		Urininkontinens
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	erektil dysfunktion (inklusive ejakulations-svikt, ejakulations-störning)	bäckensmärta	gynekomasti, smärta i bröstet, testikelatrofi, testikelsmärta		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	asteni	reaktion vid injektions-stället (inklusive erytem, inflammation och smärta), ödem	letargi, perifert ödem, smärta, rigor, somnolens	bröstmärta, dysstasi, influensalik sjukdom, pyrexia	Sjukdomskänsla
Undersökningar		viktökning	förhöjt alaninamino-transferas, förhöjt aspartatamino-transferas, förhöjt blodkreatinin, förhöjt blodtryck, förhöjt blodurea, förhöjt gammaglutamyl-transferas, viktninskning	förhöjt alkaliskt fosfatas	

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

** Rapporterad 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 vanligen inom en till två veckor.

Enstaka fall av försämring av sjukdomssymtom, antingen urinvägsobstruktion eller medullakompression orsakad av metastaser, har observerats. Av den anledningen bör patienter med metastaser i ryggkotor och/eller övre eller nedre urinvägsobstruktion noggrant övervakas under de första behandlingsveckorna (se avsnitt 4.4).

Användning av GnRH-agonister för att behandla prostatacancer kan förknippas med ökad förlust av benmassa och kan leda till osteoporos och ökar risken för skelettfraktur.

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

Allmän tolerans hos kvinnor (se avsnitt 4.4)

Som en följd av minskade östrogennivåer var de vanligast rapporterade biverkningarna (förväntad hos 10 % av kvinnor eller mer) huvudvärk, minskad libido, sömnstörningar, humörsvängningar, dyspareuni, dysmenorré, genital blödning, ovariellt hyperstimuleringsyndrom, ovariell hypertrofi, bäckensmärta, magsmärta, vaginal torrhet, hyperhidros, värmevallningar och asteni.

Följande biverkningar, ansedda som åtminstone möjligen relaterade till triptorelinbehandling, har rapporterats. De flesta av dessa är kända i samband med kemisk eller kirurgisk kastration.

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

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Ytterligare biverkningar efter marknadsföring Ingen känd frekvens
Immunsystemet		hypersensitivitet		anafylaktisk chock
Endokrina systemet				hypofysapoplexi***
Metabolism och nutrition			minskad aptit, vätskeretention	
Psykiska störningar	Sömnrubbingar (inklusive insomni), humörförändringar, minskad libido	depression*, nervositet	affektlabilitet, ångest, depression**, desorientering	förvirring
Centrala och perifera nervsystemet	huvudvärk	yrsel	dysgeusi, hypoestesi, synkope, försämrat minne, uppmärksamhetsstörning, parestesi, tremor	krampanfall****
Ögon			torra ögon, synnedsättning	synrubbingar
Öron och balansorgan			vertigo	
Hjärtat			hjärtklappning	
Blodkärll	värmevallningar			hypertoni
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			dyspné, epistaxis	
Magtarmkanalen		illamående, magsmärta, magbesvär	utspänd buk, muntorrhet, flatulens, munsår, kräkningar	diarré
Hud och subkutan vävnad	acne, hyperhidros, seborré		alopeci, torr hud, hirsutism, spruckna naglar, pruritus, hudutslag	angioneurotiskt ödem, urtikaria
Muskuloskeletala systemet och bindväv		artralgi, muskelspasm, smärta i ben och armar	ryggsmärta, myalgi	Muskelsvagheter
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	förändringar i bröstet,	smärta i bröstet	coital blödning, cystocele,	amenorré

	dyspareuni, genital blödning (inklusive vaginal blödning, bortfallsblödning), ovariellt hyperstimulerings-syndrom, ovariell hypertrofi, bäckensmärta, vaginal torrhet		menstruations-rubbningar (inklusive dysmenorré, metrorragi och menorragi), ovariecysta, vaginal flytning	
<i>Almänna symtom och/eller symtom på administreringsstället</i>	asteni	reaktion vid injektionsstället (inklusive smärta, svullnad, erytem och inflammation), perifert ödem, trötthet		pyrexia, sjukdomskänsla
<i>Undersökningar</i>		viktökning	viktminskning	förhöjt alkaliskt fosfat, förhöjt blodtryck

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

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

*** Rapporterad efter initial administrering till patienter med hypofysadenom

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

I början av behandlingen under den initiala ökningen av östradiolnivåer i plasma är det mycket vanligt ($\geq 10\%$) att symtomen på endometrios inklusive bäckensmärta och dysmenorré förvärras. Dessa symtom är övergående och försvinner vanligen inom en till två veckor. Genital blödning inklusive menorragi och metrorragi kan uppträda under månaden efter den första injektionen.

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

Bröstcancer

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

Frekvenserna för de biverkningar som rapporterats med triptorelin i kombination med tamoxifen (N = 2325) eller exemestan (N = 2318) visas i följande tabell. Klassificering är följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1000$ till $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$ till $< 1/1000$).

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta
<i>Immunsystemet</i>		hypersensitivitet		
<i>Metabolism och nutrition</i>		diabetes mellitus (glukosintolerans) hyperglykemi		
<i>Psykiska störningar</i>	insomnia, minskad libido, depression			
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>			cerebral ischemi, blödning centrala nervsystemet	
<i>Hjärtat</i>			myokardiell ischemi	QT-förlängning

<i>Blodkärl</i>	värmevallningar, hypertoni	emboli		
<i>Magtarmkanalen</i>	Illamående			
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	hyperhidros			
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>	Muskuloskeletal störning, osteoporos	fraktur		
<i>Njurar och urinvägar</i>	Urininkontinens			
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</i>	dyspareuni, vaginal torrhet			
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>	trötthet	reaktion vid injektionsstället		

Biverkningarna som anges ovan ska endast ses som tillägg till de biverkningar som redan identifierats hos män och kvinnor i tabellerna ovan, dessa beskriver biverkningsprofilen för användning av ovariell funktionshämning (OFS) i kombination med antingen exemestan eller tamoxifen.

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

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

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

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

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 ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Ytterligare biverkningar efter marknadsföring Ingen känd frekvens
<i>Immunsystemet</i>		hypersensitivitet		anafylaktisk chock
<i>Metabolism och nutrition</i>			fetma	
<i>Psykiska störningar</i>			humörförändringar	affektlabilitet, depression, nervositet
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>		huvudvärk		Idiopatisk intrakraniell hypertoni (pseudotumor cerebri)

				(se avsnitt 4.4), krampanfall*
Ögon			synnedsättning	synrubbningar
Blodkär		värmevallningar		hypertoni
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum			epistaxis	
Magtarmkanalen		magsmäta	kräkningar, förstoppning, illamående	
Hud och subkutan vävnad		acne	pruritus, hudutslag, urtikaria	angioneurotiskt ödem
Muskuloskeletala systemet och bindväv			nacksmäta	myalgi
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	vaginal blödning (inklusive blödning, bortfallsblödning, uterin blödning, vaginal flytning, vaginal blödning inklusive stänklödning)		smäta i bröstet	
Allmänna symtom och/eller symtom på administreringsstället		reaktion vid injektionsstället (inklusive smäta, erytem och inflammation)	sjukdomskänsla	
Undersökningar		viktökning		förhöjt prolaktin, förhöjt blodtryck

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

Vaginal blödning kan inträffa under månaden efter den första injektionen.

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

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 (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Om överdosering skulle inträffa är symtomatisk behandling indicerad.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: gonadotropinfrisättande hormonanaloger, ATC-kod: L02AE04

Verkningsmekanism och Farmakodynamisk effekt

Den aktiva substansen i Pamorelin, triptorelin, är en GnRH-agonist som strukturellt liknar naturligt GnRH (gonadorelin). Triptorelin skiljer sig från det endogena hormonet genom att aminosyran glycin i 6-position ersatts med D-tryptofan. Denna förändring av GnRH-molekylen medför ökad och mera långverkande effekt på frisättningen av LH och FSH från hypofysen än naturligt GnRH.

Initialt ger triptorelin en övergående ökning av LH- och FSH-frisättningen med åtföljande förhöjda testosteron- respektive östrogen- och progesteronnivåer i plasma. Därefter hämmas gonadotropinfrisättningen vilket leder till att testosteron eller östrogen i plasma sjunker till kastrations- respektive prepubertala respektive postmenopausala värden efter 2-4 veckor.

Efterföljande injektioner av Pamorelin ger inte upphov till någon initial stimulering av hypofys eller gonader. Verkan av triptorelin är reversibel.

Hos behandlade kvinnor återkommer menstruationen 2-3 månader efter sista Pamorelininjektionen.

Klinisk effekt och säkerhet

Prostatacancer

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

Hos patienter med lokalt avancerad prostatacancer visade flera randomiserade långtidsstudier på fördelar med 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 nyttan av att addera en androgen biosynteshämmare, som abirateronacetat, till GnRH-analoger, som triptorelin.

Bröstcancer

Kliniska studier utförda hos premenopausala kvinnor med hormonreceptorpositiv bröstcancer i tidigt stadium, har gjorts med triptorelin för att undertrycka äggstockssekretionen av östradiol, den huvudsakliga källan till östrogen. Baserat på de studier som gjordes på friska kvinnor och kvinnor med endometrios, uppnås effekt av triptorelin 3–4 veckor efter administrering.

Två Fas-3 studier (SOFT och TEXT), har över en 5-årsperiod tittat på fördelen med ovariell funktionshämning (OFS) i kombination med tamoxifen (T), jämfört med kombination med aromatashämmaren exemestan (E) hos premenopausala kvinnor med hormonreceptorpositiv bröstcancer i tidigt stadium.

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

SOFT-studien inkluderade patienter som efter bröstkirurgi förblev premenopausala efter avslutad adjuvans eller neoadjuvant kemoterapi, samt premenopausala kvinnor som inte hade fått kemoterapi och för vilka adjuvans med T ensamt ansågs som lämplig behandling. Patienterna randomiserades för att erhålla E+OFS, T+OFS eller enbart T. I TEXT-studien inkluderades kvinnor som efter bröstkirurgi, randomiserades till behandling med T+OFS eller E+OFS; de som fick kemoterapi påbörjade det samtidigt som med GnRH-analogen, efter randomiseringen.

Effektiviteten i båda studierna uppmättes med användning av den primära ändpunkten för 5-årig sjukdomsfri överlevnad (DFS) och sekundära ändpunkter för bröstcancerfritt intervall (BCFI), framtida återfalls-fria intervall (DRFI) och övergripande överlevnad (OS).

Resultat SOFT-studien

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

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

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

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

	T enbart	T+OFS	T enbart mot T+OFS
--	----------	-------	--------------------

Effektivitet ändpunkter	N=542 Händelser (%)		N=542		Riskförhållande (95% CI)
	Händelser	Händelsefria värden (%)	Händelser	Händelsefria värden (%)	
DFS[a]	122	77.1	107	80.7	0.82 (0.64 to 1.07)
BCFI	116	78.0	97	82.5	0.78 (0.60 to 1.02)
DRFI	90	83.6	82	84.8	0.87 (0.64 to 1.17)
OS[b]	57	90.9	39	94.5	0.64 (0.42 to 0.96)

BCFI=bröstcancerfritt intervall, CI=Konfidensintervall, DFS= sjukdomsfri överlevnad, DRFI=framtida återfallsfria intervall, ITT=avsikt-att-behandla, OFS=ovariell funktionshämning, OS=övergripande överlevnad, T=tamoxifen

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

b Övergripande överlevnadsdata ofullgången vid 67 månader.

Kombinerat SOFT- och TEXT studieresultat

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

AI-frågeanalysen kombinerade TEXT- och SOFT-studierna och jämförde DFS mellan patienterna som slumpmässigt tilldelades E+OFS kontra T + OFS.

Vid medianuppföljning 68 månader (5,7 år), rapporterades DFS-händelser för 514/4690 patienter (11,0%) i ITT-populationen. Sammantaget förbättrades den uppskattade 5-åriga DFS vid 91,1% (95% CI, 89,7% till 92,3%) bland patienter som tilldelades E+OFS kontra 87,3% (95% CI, 85,7% till 88,7%) bland patienter som tilldelades T+OFS (HR = 0,717; 95% CI, 0,602 till 0,855; p = 0,0002).

Tabell 2 visar effektresultatet för patienter som fick tidigare kemoterapi i AI-analysen.

Tabell 2 AI-frågeställningen: 68-månaders effektresultat för patienter som tidigare mottog kemoterapi (ITT populationen)

Effektivitet ändpunkter	E+OFS N=544 Händelser (%)		T+OFS N=543		Riskförhållande E+OFS mot T+OFS (95% CI)
	Händelser	Händelsefria värden (%)	Händelser	Händelsefria värden (%)	
DFS[a]	81	84.3	98	80.6	0.838 (0.625 to 1.125)
BCFI	72	86.1	90	82.2	0.818 (0.600 to 1.116)
DRFI	61	88.0	77	84.6	0.808 (0.577 to 1.131)
OS[b]	46	91.8	35	94.1	1.387 (0.894 to 2.154)

AI=aromatshämmare, BCFI=bröstcancerfritt intervall, CI=Konfidensintervall, DFS= sjukdomsfri överlevnad, E=exemestane, DRFI=framtida återfallsfria intervall, ITT=avsikt-att-behandla, OFS=ovariell funktionshämning, OS=övergripande överlevnad, T=tamoxifen

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

b Övergripande överlevnadsdata ofullgången vid 67 månader.

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

I Pamorelin föreligger triptorelin i form av biologiskt nedbrytbara mikropartiklar som suspenderas i en vattenfas, injiceras intramuskulärt och utgör en depå med successiv frisättning av den aktiva substansen. Maximal plasmakoncentration uppnås inom en timme efter administrering och sjunker därefter snabbt till steady state. Terapeutiska plasmakoncentrationer väl över den nivå som behövs för bibehållen farmakodynamisk effekt upprätthålls över hela doseringsintervallet.

Efter en intramuskulär injektion av Pamorelin 3,75 mg hos friska premenopausala kvinnor, var den maximala triptorelinkoncentrationen observerad cirka 2 timmar efter dosering och det geometriska medelvärdet för $C_{\max}$ var 18,5 ng/ml.

Tiden till östradiol-suppression var cirka 4,2 dagar (geometriska medelvärdet) och varaktigheten av E2-suppression var cirka 26,7 dagar (geometriska medelvärdet). Trots ganska hög global interindividuell variation, 5 dagar efter intramuskulär injektion av Pamorelin 3,75 mg, sågs en östradiol-suppression i cirka 30 dagar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I försök på råttor har höga doser av triptorelin givit upphov till tidig fosterdöd eller resorption. Det är oklart vilken betydelse dessa effekter kan ha för människa.

Triptorelin är inte mutagen in vitro eller in vivo. Hos möss har ingen onkogen effekt visats med triptorelin, vid doser upp till 6000 µg/kg, efter 18 månaders behandling. En 23-månaders karcinogenicitetsstudie på råttor har visat en nästan 100 % förekomst av godartade hypofystumörer vid varje dosnivå, vilket leder till för tidig död. Den ökade förekomsten av hypofystumörer hos råttor är en vanlig effekt associerad med GnRH-agonistbehandling. Den kliniska relevansen av detta är inte känd.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

1 injektionsflaska med pulver till injektionsvätska innehåller:

Poly (d,l-laktid-koglykolid)

Mannitol

Karmellosnatrium

Polysorbat 80

1 ampull med 2 ml spädningsvätska innehåller:

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Pamorelin pulver till injektionsvätska ska endast blandas med i förpackningen medföljande spädningsvätska.

6.3 Hållbarhet

3 år.

Beredd injektionsvätska ska användas omgående.

Ur mikrobiologisk synvinkel ska produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstiderna och förvaringsvillkoren före administrering användarens ansvar och ska normalt inte överskrida 24 timmar vid 15°C till 25°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

6 ml injektionsflaska (typ I glas) med brombutylgummipropp och flip-off-kapsyl i aluminium.

Ampull (typ I glas) innehållande 2 ml steril spädningsvätska för suspension.

Förpackning innehållande:

1 injektionsflaska, 1 ampull och 1 blister innehållande 1 injektionsspruta och 2 injektionsnålar.

3 injektionsflaskor, 3 ampuller och 3 blister innehållandes 1 injektionsspruta och 2 injektionsnålar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Pulvret ska rekonstitueras med aseptisk teknik och endast genom att använda medföljande ampull med spädningsvätska. Instruktionerna för 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.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

12602

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

1996-01-10/2006-01-10

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-02-17