

1. LEGEMIDLETS NAVN

Pamorelin 11,25 mg pulver og væske til depotinjeksjonsvæske, suspensjon

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass inneholder triptorelinembonat tilsvarende 11,25 mg triptorelin.
Etter rekonstituering i 2 ml væske inneholder 1 ml rekonstituert suspensjon 5,625 mg triptorelin.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver og væske til depotinjeksjonsvæske, suspensjon

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Pamorelin 11,25 mg skal brukes i behandlingen av lokalavansert eller metastaserende, hormonavhengig prostatacancer.

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Anbefalt dose av Pamorelin 11,25 mg er 11,25 mg triptorelin (1 hetteglass) hver 3. måned (12 uker) som en enkelt intramuskulær injeksjon.

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

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

Pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon

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

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Pamorelin 11,25 mg er ikke fastlagt hos nyfødte, spedbarn, barn og ungdom. Pamorelin er derfor ikke indisert hos disse pasientgruppene.

Administrasjonsmåte

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

Forholdsregler før håndtering eller administrering av dette legemidlet

Siden Pamorelin er en suspensjon av mikrogranulater, 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).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

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

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

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

Som andre GnRH-agonister forårsaker triptorelin initialt en forbigående økning i serumtestosteronnivåene. Som en konsekvens kan enkelte tilfeller av forbigående forverring av symptomene på prostatacancer forekomme de første ukene av behandlingen. Ved initial fase av behandlingen bør samtidig administrering av et egnet antiandrogen vurderes for å motvirke initial økning i serumtestosteronnivåene og forverring av kliniske symptomer. Noen få pasienter kan oppleve en forbigående forverring av tegn og symptomer knyttet til prostatacanceren ("tumor-flare") og forbigående økning i cancerrelatert smerte (metastatisk smerte), som kan behandles symptomatisk.

Som for andre GnRH-agonister er det observert enkelte tilfeller av ryggmargskompresjon eller urinveisobstruksjon. Dersom ryggmargskompresjon eller nedsatt nyrefunksjon oppstår, bør standard behandling av disse komplikasjonene initieres, og i ekstreme tilfeller bør 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 3. måned (12 uker). Behandlingseffekten kan følges ved å måle serumnivået av testosteron og prostataspesifikt antigen.

Langvarig androgen deprivasjon enten ved bilateral orkiektomi 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.

På grunn av androgen deprivasjon kan behandling med GnRH-analoger øke risikoen for anemi. Denne risikoen bør vurderes hos behandlede pasienter og overvåkes på hensiktsmessig måte.

Dette legemidlet inneholder natrium, men mindre enn 1 mmol (23 mg) natrium per hetteglass det vil si praktisk talt natriumfritt.

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

Pamorelin 11,25 mg er ikke indisert til bruk hos kvinner.

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkning 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

Pasienter som lider av lokalt avansert eller metastaserende, hormonavhengig prostatacancer er som regel eldre og har ofte andre aldersrelaterte 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 ved triptorelinbehandlingen forårsaket av forventede farmakologiske effekter. Disse bivirkningene omfatter hetetokter og nedsatt libido.

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

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

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

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

					(se pkt. 4.4 og 4.5)
<i>Karsykdommer</i>	Hetetokter	Hypertensjon		Hypotensjon	
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</i>			Dyspné Epistaksis	Ortopné	
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>		Munntørrehet Kvalme	Abdominal-smerter Konstipasjon Diaré Oppkast	Abdominal distensjon Dysgeusi Flatulens	
<i>Hud- og underhudssykdommer</i>	Hyperhidrose		Akne Alopesi Erytem Pruritus Utslett Urtikaria	Blemmer Purpura	Angionevrotisk ødem
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</i>	Rygg-smerter	Muskel- og skjelettsmerter Smerter i ekstremiteter	Artralgi Smerter i skjelett Muskelkramper Muskelsvakhhet 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>	Erekttil dysfunksjon (inkludert ejakulasjons-svikt, ejakulasjons-lidelser)	Bekkensmerter	Gynekomasti Brystsmerter Testikkelatrofi Testikkelsmerte		
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i>	Asteni	Reaksjon på injeksjons-stedet (inkludert erytem, betennelse og smerte) Ødem	Letargi Perifert ødem Smerte Rigor Somnolens	Brystsmerter Problemer med å stå Influensaliknende sykdom Pyreksi	Malaise
<i>Undersøkelser</i>		Vektøkning	Økt nivå av alanin amino-transferase (ALAT) og aspartat amino-transferase (ASAT) Økt nivå av kreatinin i blodet	Økt nivå av alkalisk fosfatase i blodet	

			Økt blodtrykk Økt nivå av blodurea Økt nivå av gamma glutamyl- transferase 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 intramuskulære injeksjonen av depotformuleringen. Denne initiale økningen av testosteronnivået i blodet vil føre til at en liten andel av pasientene ($\leq 5\%$) opplever en midlertidig forverring av symptomene knyttet til prostatacanceren. Vanligvis vises dette i form av økning i urineringssymptomer ($<2\%$) 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 urinveisobstruksjoner eller ryggmargskompresjon. Pasienter med metastaserende vertebrale lesjoner og/eller nedre eller øvre urinveisobstruksjoner bør derfor observeres nøye de første ukene av behandlingen (se pkt. 4.4).

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

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

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

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 via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

De farmasøytiske egenskapene og administrasjonsmåten til Pamorelin 11,25 mg medfører liten fare for utilsiktet eller tilsiktet overdose. Det er ingen erfaring fra overdose hos mennesker. Dyreforsøk viser ingen synlige effekter ved høyere doser Pamorelin 11,25 mg bortsett fra den tilsiktede effekten på konsentrasjonen av kjønnshormoner og på reproduksjonsorganene. I tilfeller av overdosering er symptomatisk behandling indisert.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: 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), follikelstimulerende hormon (FSH) og testosteron i blodet.

Kronisk og kontinuerlig administrering av triptorelin vil 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

Etter 9 måneders behandling med Pamorelin 11,25 mg gitt som intramuskulær injeksjon til pasienter i totalt 3 doser med fremskreden prostatacancer, ble det etter 4 uker observert et testosteronnivå tilsvarende det en ser etter kastrasjon hos 97,6 % og 92,5 % av pasientene, som hadde fått henholdsvis 3- og 1-måneders formulering. Kastrasjonsnivået av testosteron ble opprettholdt fra måned 2 til og med måned 9.

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 lokal avansert prostatacancer (hovedsakelig T2c-T4 og noen pasienter med T1c-T2b og patologisk regional lymfeknutespredning) hvor 483 ble tildelt kortvarig androgen suppresjonsbehandling (6 måneder) i kombinasjon med strålebehandling og 487 ble tildelt langvarig behandling (3 år). En «non-inferior»-analyse sammenlignet kortvarig og langvarig behandling under og etter hormonbehandling med LHRH-agonister, hovedsakelig triptorelin (62,2 %) eller goserelin (30,1 %).

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

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

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

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter en enkel intramuskulær injeksjon av Pamorelin 11,25 mg hos pasienter med prostatacancer, var $t_{\max}$ 2 (2-6) timer og $C_{\max}$ (0-85 dager) var 37,1 (22,4-57,4) ng/ml. Triptorelin akkumulerte ikke i løpet av 9 måneders behandling.

Distribusjon

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

Distribusjonsvolumet 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.

Andre spesielle pasientgrupper

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

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 11,25 mg 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 av 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 av testosteronnivåene i serum.

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 effekter i reproduksjonsorganene til hanndyr hos rotte, hund og ape. 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 i graviditeten 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 hos rotte 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 rotte 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

4 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.

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, bromobutylpropp og hette i aluminium med gulgrønn flipp-off-topp.

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

Eske med:

- 1 hetteglass, 1 ampulle og 1 blister med 1 injeksjonssprøyte og 2 injeksjonskanyler.
- 2 hetteglass, 2 ampuller og 2 blistre 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)

04-2772

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 18.11.2004
Dato for siste fornyelse: 18.03.2009

10. OPPDATERINGSDATO

04.04.2025