

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Pamorelin 11,25 mg injektiokuiva-aine ja liuotin, depotsuspensiota varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää triptoreliiniembonaattia vastaten 11,25 mg triptoreliinia. Kun on lisätty 2 ml liuotinta, 1 ml valmista suspensiota sisältää 5,625 mg triptoreliinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine ja liuotin, depotsuspensiota varten.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Pamorelin 11,25 mg on tarkoitettu paikallisesti edenneen tai metastasoituneen hormoniriippuvaisen prostatasyövän hoitoon.

Pamorelin 11,25 mg on tarkoitettu suuren riskin paikallisen tai paikallisesti edenneen hormoniriippuvaisen prostatasyövän hoitoon yhdistelmänä sädehoidon kanssa. Ks. kohta 5.1.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Pamorelin 11,25 mg -valmisteen suositeltu annos on 11,25 mg triptoreliinia (yksi injektiopullo) joka 3. kuukausi (12. viikko) yhtenä lihaksensisäisenä injektiona.

Kliiniset tiedot käytöstä samanaikaisesti sädehoidon kanssa ja sädehoidon jälkeen suuren riskin paikallisen tai paikallisesti edenneen hormoniriippuvaisen prostatasyövän hoitoon ovat osoittaneet, että sädehoito ja pitkäaikainen androgeenideprivaatiohoito sädehoidon jälkeen on parempi vaihtoehto kuin sädehoito ja lyhytaikainen androgeenideprivaatiohoito sädehoidon jälkeen. Ks. kohta 5.1. Sädehoitoa saavia suuren riskin paikallista tai paikallisesti edennyttä prostatasyöpää sairastavia potilaita koskevilla hoito-ohjeistoissa androgeenideprivaatiohoidon kestoksi suositellaan 2–3 vuotta.

Jos metastasoitunutta kastratioresistenttiä prostatasyöpää sairastavalle potilaalle ei ole tehty kirurgista kastratiota ja hän saa hoitoa GnRH-agonistilla (kuten triptoreliinilla) ja hoito abirateroniasetaatilla (androgeenin biosynteesin estäjä) tai entsalutamidilla (androgeenireseptorin toiminnan estäjä) soveltuu potilaalle, GnRH-agonistihoitoa pitää jatkaa.

Munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavat

Annosta ei tarvitse muuttaa munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavilla.

Pediatriset potilaat

Pamorelin 11,25 mg:n turvallisuutta ja tehoa ei ole selvitetty vastasyntyneillä, vauvaikäisillä, lapsilla eikä nuorilla. Tämän vuoksi Pamorelin 11,25 mg ei ole tarkoitettu käytettäväksi näihin ikäryhmiin kuuluville.

Antotapa

Kuten muidenkin injektiona annettujen lääkevalmisteiden kohdalla, injektiokohtaa tulee vaihdella määrääjain.

Ennen lääkkeen käsittelyä tai antoa huomioon otettavat varotoimet

Koska Pamorelin 11,25 mg on mikrorakeinen suspensio, tahatonta suonensisäistä injektiota tulee ehdottomasti välttää.

Pamorelin 11,25 mg täytyy antaa lääkärin valvonnassa.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuuntoon ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys GnRH:lle, sen analogeille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille (ks. myös kohta 4.8).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

GnRH-agonistien käyttö voi pienentää luuntiheyttä. Alustavien tutkimustulosten mukaan bisfosfonaatin käyttö samanaikaisesti GnRH-agonistin kanssa voi vähentää luukatoa miehillä. Erityinen varovaisuus on tarpeen, jos potilaalla on muita osteoporoosin riskitekijöitä (esim. krooninen alkoholin väärinkäyttö, tupakointi, pitkäaikaishoito luuntiheyttä pienentävillä lääkkeillä kuten epilepsialäkkeet tai kortikosteroidit, suvussa esiintyvä osteoporoosi, aliravitsemus).

Hoito GnRH-agonistilla voi harvinaisissa tapauksissa paljastaa aiemmin havaitsemattoman gonadotrooppisten solujen aivolisäkeadenooman. Näillä potilailla voi olla aivolisäkkeen apopleksia, jonka tyypillisiä oireita ovat äkillinen päänsärky, oksentelu, näköhäiriöt ja silmälihasten halvaus.

Potilailla, joita hoidetaan GnRH-agonisteilla, kuten triptoreliinillä, on olemassa suurentunut riski sairastua masennukseen (joka voi olla vakava). Potilaille pitää kertoa riskistä ja heidän tulee saada asianmukaista hoitoa, jos oireita ilmenee. Masennusta sairastavien potilaiden tilaa on seurattava tarkasti hoidon aikana.

Triptoreliini, kuten muutkin GnRH-agonistit, aiheuttaa hoidon alussa ohimenevää seerumin testosteronipitoisuuksien kohoamista. Sen seurauksena voi yksittäisillä potilailla kehittyä tilapäisesti pahenevia prostatasyöpään liittyviä oireita ensimmäisten hoitoviikkojen aikana. Hoidon alussa tulisi harkita sopivan antiandrogeenilääkityksen lisäämistä hoitoon vähentämään seerumin testosteronipitoisuuden nousua ja kliinisten oireiden pahenemista.

Pienellä osalla potilaista voi esiintyä tilapäistä eturauhassyövän merkkien ja oireiden pahenemista (tuumorilehahdusta) ja tilapäistä syöpään liittyvien kipujen lisääntymistä (metastaasikivut), mitä voidaan helpottaa oireenmukaisella hoidolla.

Yksittäisissä tapauksissa on havaittu selkäytimen kompressiota ja virtsateiden obstruktiota, kuten muitakin GnRH-agonisteja käytettäessä. Jos selkäytimen kompressiota tai munuaisten vajaatoimintaa ilmenee, tulisi aloittaa näiden komplikaatioiden tavanomainen hoito, ja äärimmäisissä tapauksissa harkita välitöntä orkiektomiaa (kirurgista kastaatiota). Huolellinen seuranta on tarpeen ensimmäisten hoitoviikkojen aikana, erityisesti potilailla, joilla on nikaman etäpesäkkeitä ja vaarana saada selkäytimen kompressio ja potilailla, joilla on virtsateiden obstruktiota.

Kirurgisen kastaation jälkeen triptoreliini ei enää alenna seerumin testosteronipitoisuutta. Kun testosteronin kastaatiopitoisuudet on saavutettu ensimmäisen kuukauden lopulla, seerumin testosteronipitoisuudet pysyvät vakaina niin kauan kuin potilas saa injektion joka 3. kuukausi (12. viikko). Hoidon tehoa voidaan seurata mittaamalla seerumin testosteronin ja prostataspesifisen antigeenin pitoisuuksia.

Pitkäaikaiseen androgeenin alhaiseen tasoon, joka on aikaansaatu joko molemminpuolisella orkiektomialla tai GnRH-analogien antamisella, liittyy luukadon lisääntymisen vaara ja se saattaa johtaa osteoporoosiin ja luunmurtumien lisääntymiseen.

Androgeenideprivaatiohoito voi pidentää QT-aikaa.

Potilailla, joilla on todettu QT-ajan pidentyminen tai sen riskitekijöitä, sekä potilailla jotka saavat samanaikaisesti QT-aikaa mahdollisesti pidentäviä lääkkeitä (katso kohta 4.5), lääkärin pitäisi arvioida hyöty-haitta-profiili ottaen huomioon kääntyvien kärkien takykardian mahdollisuus ennen kuin Pamorelin 11,25 mg -valmiste aloitetaan.

Lisäksi epidemiologisen näytön perusteella on havaittu, että androgeeneja alentavan hoidon aikana potilailla voi esiintyä metabolisia muutoksia (esim. glukoosi-intoleranssia) tai sydän- ja verisuonisairauksien vaara voi olla suurentunut. Prospektiivisissä tutkimuksissa ei kuitenkaan ole osoitettu GnRH-analogihoidon lisäävän kardiovaskulaarikuolleisuutta. Potilaita, joilla on merkittävä metabolisten tai kardiovaskulaarisairauksien vaara, pitäisi tutkia huolella ennen androgeenitasoa alentavaa hoitoa ja sen aikana.

Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä lihaksensisäisiä injektioita antikoagulantteja käyttäville potilaille injektiokohdan hematoomariskin vuoksi.

Terapeuttisina annoksina triptoreliini jarruttaa aivolisäke-sukurauhasakselin toimintaa. Normaali toiminta palautuu yleensä kun hoito lopetetaan. Aivolisäkkeen ja sukurauhasten toiminnan testaaminen GnRH-analogihoidon aikana ja sen lopettamisen jälkeen voi antaa harhaanjohtavia tuloksia.

Pamorelin 11,25 mg sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli se on olennaisesti natriumiton.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Kun triptoreliinia annetaan samanaikaisesti sellaisten lääkkeiden kanssa, jotka vaikuttavat aivolisäkkeen gonadotropiinieritykseen, varovaisuutta on noudatettava ja potilaan hormonipitoisuuksien seuraamista suositellaan.

Koska androgeenideprivaatio voi pidentää QT-aikaa, Pamorelin 11,25 mg -valmisteen samanaikaista käyttöä lääkkeiden kanssa, jotka pidentävät QT-aikaa tai voivat aiheuttaa kääntyvien kärkien takykardiaa, kuten luokan IA (esim. kinidiini, disopyramidi) tai luokan III (esim. amiodaroni, sotaloli, dofetilidi, ibutilidi) rytmihäiriölääkkeet, metadoni, moksifloksasiini, antipsykootit, jne., pitäisi tarkoin arvioida (katso kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Pamorelin 11,25 mg ei ole tarkoitettu käytettäväksi naisilla.

Eläinkokeissa on ilmennyt vaikutuksia lisääntymiskykyyn (ks. kohta 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Ajokyky tai kyky käyttää koneita voi kuitenkin heikentyä, jos potilaalla esiintyy huimausta, uneliaisuutta tai näköhäiriöitä (nämä saattavat olla hoidosta aiheutuvia haittavaikutuksia tai johtua itse perustaudista).

4.8 Haittavaikutukset

Koska paikallisesti edennyt tai metastasoitunut, hormoniriippuvaista prostatasyöpää sairastavat potilaat ovat yleensä iäkkäitä ja heillä on muita iäkkäällä väestöllä usein tavattuja sairauksia, yli 90 % kliinisiin tutkimuksiin osallistuneista potilaista ilmoitti haittapahtumista, ja usein syy- ja seuraussuhdetta on vaikea arvioida. Samoin kuin muiden GnRH-agonistihoitojen tai kirurgisen kastration yhteydessä, tavallisimmat triptoreliinihoitoon liittyvät haittapahtumat johtuvat sen odotetuista farmakologisista vaikutuksista. Näitä haittavaikutuksia ovat kuumat aallot ja libidon heikkeneminen. Lukuun ottamatta immunoallergisia reaktioita (harvinaisia) ja injektiokohdan reaktioita (< 5 %), kaikkien haittavaikutusten tiedetään liittyvän testosteronipitoisuuksien muutoksiin.

Seuraavia, ainakin mahdollisesti triptoreliinihoitoon liittyviä haittavaikutuksia on raportoitu. Useimpien näistä haitoista tiedetään liittyvän biokemialliseen tai kirurgiseen kastratioon.

Haittavaikutusten yleisyys on luokiteltu seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Elinjärjestelmä	<i>Hyvin yleinen</i>	<i>Yleinen</i>	<i>Melko harvinainen</i>	<i>Harvinainen</i>	<i>Markkinoille tulon jälkeen ilmoitetut haittavaikutukset</i> <i>Yleisyys tuntematon</i>
<i>Infektiot</i>				nenänielutulehdus	
<i>Veri ja imukudos</i>			trombosytoosi		
<i>Immuunijärjestelmä</i>		yliherkkyys		anafylaktinen reaktio	anafylaktinen sokki
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>			ruokahaluttomuus, diabetes mellitus, kihti, hyperlipidemia, lisääntynyt ruokahalu		
<i>Psyykkiset häiriöt</i>	heikentynyt libido	libidon menetys, masennus*, mielialan vaihtelut*	unettomuus, ärtyneisyys	sekavuustila, vähentynyt aktiivisuus, euforia	ahdistuneisuus
<i>Hermosto</i>	alaraajojen tuntohäiriöt	huimaus, päänsärky	tuntohäiriöt	muistin heikkeneminen	
<i>Silmät</i>			näön heikkeneminen	outo tunne silmässä, näköhäiriöt	
<i>Kuulo ja tasapainoelin</i>			tinnitus, vertigo		
<i>Sydän</i>			sydämentykytyks		QT-ajan pidentyminen* (katso kohdat 4.4 ja 4.5)
<i>Verisuonisto</i>	kuumat aallot	kohonnut verenpaine		matala verenpaine	
<i>Hengityselimet rintakehä ja välirikarsina</i>			hengenahdistus, nenäverenvuoto	ortopnea	

<i>Ruoansulatuselimi- mistö</i>		suun kuivuus, pahoinvointi	mahakipu, ummetus, ripuli, oksentelu	vatsan turpoaminen, makuhäiriöt, ilmavaivat	
<i>Iho ja ihonalainen kudos</i>	liikahikoilu		akne, alopesia, punoitus, kutina, ihottuma, nokkosrokko	rakkulat, purppura	angioneuroottinen edeema
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>	selkäkipu	tuki- ja liikuntaelinten kipu, raajakipu	nivelkipu, luukipu, lihaskouristus, lihasheikkous, lihaskipu	nivelten jäykkyys, nivelten turpoaminen, tuki- ja liikuntaelinten jäykkyys, osteoartriitti	
<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>			yöaikainen virtsaistarve, virtsaumpi		virtsanpidätysky- vyttömyys
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>	erektiohäiriöt (myös ejakulaatiokyvyttö- myys, ejakulaatiohäiriö)	lantiokipu	gynekomastia, rintojen kipeytyminen, kivesten surkastuminen, kivesten kipu		
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	voimattomuus	injektiokohdan reaktiot (myös punoitus, tulehdus ja kipu), turvotus	letargia, perifeerinen turvotus, kipu, jäykkyys, uneliaisuus	rintakipu, vaikeus seistä, influenssan tapaiset oireet, kuume	sairauden tunne
<i>Tutkimukset</i>		painonnousu	alaniiniaminotran- sferaasin nousu, aspartaattiaminot- ransferaasin nousu, veren kreatiniinipitoisu- uden nousu, verenpaineen nousu, veren ureapitoisuuden nousu, gammaglutamyyl- itransferaasin nousu, painonlasku	lisääntynyt alkalisen fosfataasin määrä veressä	

*Esiintymistiheys perustuu kaikille GnRH-agonisteille yhteisen luokkavaikutuksen esiintymistiheyteen.

Triptoreliini aiheuttaa viikon kuluessa ensimmäisestä depotinjektiosta ohimenevää seerumin testosteronipitoisuuksien kohoamista. Tämä alussa tapahtuva testosteronipitoisuuden kohoaminen voi aiheuttaa pienellä osalla potilaista ($\leq 5\%$) tilapäistä prostatasyövästä johtuvien oireiden pahenemista (tuumorilehahdusta), joka ilmenee yleensä virtsaamiseen liittyvien oireiden lisääntymisenä ($< 2\%$) ja metastaasikipuna (5%), joita voidaan hoitaa oireenmukaisesti. Nämä oireet ovat ohimeneviä ja häviävät yleensä yhdessä tai kahdessa viikossa. Yksittäisillä potilailla on esiintynyt taudin oireiden pahenemista, joko virtsateiden obstruktiota tai etäpesäkkeiden aiheuttamaa selkäytimen kompressiota. Tämän vuoksi ensimmäisten hoitoviikkojen aikana on seurattava tarkkaan potilaita, joilla on

etäpesäkkeitä selkärangassa ja/tai ylempien tai alempien virtsateiden obstruktiota (ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet).

GnRH-agonistien käyttöön prostatasyövän hoidossa voi liittyä lisääntynyt luukato, mikä voi johtaa osteoporoosiin ja lisätä luunmurtumariskiä. Tämä voi aiheuttaa myös vääriä luumetastaasidiagnooseja.

GnRH-analogihoidon yhteydessä on raportoitu lymfosyytien määrän lisääntymistä. Tämä sekundaarinen lymfosytoosi liittyy ilmeisesti GnRH:n aiheuttamaan kastraatioon ja viittaa siihen, että sukuhormonit osallistuvat kateenkorvan involuutioon.

Potilailla, jotka saavat pitkäaikaista GnRH-analogihoitoa yhdistelmänä sädehoidon kanssa, voi ilmetä enemmän haittavaikutuksia, jotka kohdistuvat pääasiassa ruoansulatuselimistöön ja liittyvät sädehoitoon.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Pamorelin 11,25 mg -valmisteen farmaseuttiset ominaisuudet ja sen antotapa tekevät vahingossa tapahtuvan tai tahallisen yliannostuksen epätodennäköiseksi. Ihmisellä tapahtuneesta yliannostuksesta ei ole kokemusta. Eläintutkimusten perusteella näyttää siltä, että suuret annokset Pamorelin 11,25 mg -valmistetta eivät aiheuta muita vaikutuksia kuin hoidolliset vaikutukset sukuhormonien pitoisuuteen ja sukuelimiin. Jos yliannostusta tapahtuu, hoito on oireenmukaista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Hormonit ja vastaavat valmisteet, gonadotropiinia vapauttavan hormonin kaltaiset yhdisteet.

ATC-koodi: L02A E04

Vaikutusmekanismi ja farmakodynaamiset vaikutukset

GnRH-agonisti triptoreliini on voimakas gonadotropiinin erityksen estäjä, kun sitä annetaan jatkuvasti ja terapeuttisina annoksina. Miespuolisilla eläimillä ja ihmisillä tehdyt tutkimukset osoittavat, että triptoreliinin annon jälkeen tapahtuu aluksi ohimenevä luteinisoivan hormonin (LH), follikkelia stimuloivan hormonin (FSH) ja testosteronin pitoisuuksien kohoaminen.

Pitkäaikainen ja jatkuva triptoreliinin anto johtaa kuitenkin LH:n ja FSH:n erittymisen vähenemiseen ja kivesten ja munasarjojen steroidisynteesin tyrehtymiseen. Miehillä seerumin testosteronipitoisuudet alenevat samalle tasolle kuin kirurgisen kastration jälkeen noin 2-4 viikkoa hoidon aloittamisen jälkeen. Tästä seuraa ulkoisten sukuelinten atrofia. Nämä vaikutukset ovat tavallisesti palautuvia, kun lääkkeen anto lopetetaan.

Eläimillä triptoreliinin anto esti joidenkin hormoniriippuvaisten prostatakasvainten kasvua kokeellisissa malleissa.

Kliininen teho ja turvallisuus

Pamorelin 11,25 mg -valmisteen anto edennyttä prostatasyöpää sairastaville kolmena lihaksensisäisenä injektiona (9 kuukautta) sai neljän viikon kuluttua aikaan kastreatiota vastaavat testosteronitasot 97,6 %:lla potilaista, jotka saivat kolmen kuukauden hoitoannoksen ja 92,5 %:lla potilaista, jotka saivat yhden kuukauden hoitoannoksen ja kastreatiota vastaavien testosteronitasojen säilymisen toisesta hoitokuukaudesta lähtien koko 9 kuukauden hoidon ajan.

Adrogeenideprivaatiohoidon ja sädehoidon yhdistelmän hyödyt verrattuna pelkkään sädehoitoon on osoitettu useissa paikallisesti edennyttä prostatasyöpää sairastavilla potilailla tehdyissä satunnaistetuissa pitkäaikaisissa tutkimuksissa (RTOG 85-31, RTOG 86-10, EORTC 22863, D'Amico ym., JAMA, 2008).

Vaiheen III satunnaistetussa kliinisessä tutkimuksessa (EORTC 22961) oli mukana 970 paikallisesti edennyttä prostatasyöpää (pääasiassa T2c–T4; joillakin potilailla oli T1c–T2b ja patologisia alueellisia imusolmuke-etäpesäkkeitä) sairastavaa potilasta, joista 483 satunnaistettiin saamaan lyhytkestoista (6 kuukautta) androgeenisuppressiohoitoa yhdistelmänä sädehoidon kanssa ja 487 satunnaistettiin pitkäkestoiseen (3 vuotta) hoitoon. Hoitojen vertailukelpoisuuden (non-inferiority) osoittavassa analyysissä lyhytkestoista hoitoa verrattiin pitkäkestoiseen hoitoon LHRH-agonistihoidon aikana ja jälkeen. LHRH-agonistihoido oli pääasiassa triptoreliinia (62,2 %) tai gosereliinia (30,1 %).

Viiden vuoden hoidon jälkeen kokonaiskuolleisuus oli lyhytkestoista hormonihoido saaneessa ryhmässä kaikkiaan 19,0 % ja pitkäkestoista hormonihoido saaneessa ryhmässä 15,2 %, jolloin suhteellinen riski oli 1,42 (ylempi yksitahoinen 95,71 %:n luottamusväli = 1,79 ja kaksitahoinen 95,71 %:n luottamusväli = [1,09, 1,85], vertailukelpoisuuden (non-inferiority) p-arvo = 0,65 ja hoitoryhmien välisen eron *post-hoc*-testin p-arvo = 0,0082. Viiden vuoden erityisesti prostatasyöpään liittyvä kuolleisuus oli lyhytkestoista hoitoa saaneessa ryhmässä 4,78 % ja pitkäkestoista hoitoa saaneessa ryhmässä 3,2 %, jolloin suhteellinen riski on 1,71 [95 %:n luottamusväli = [1,14–2,57], p-arvo = 0,002).

Yleisessä elämänlaadussa QLQ-C30-mittarilla mitattuna ei ollut merkitsevää eroa ryhmien välillä (P = 0,37).

Suuren riskin paikallista prostatasyöpää koskeva näyttö perustuu julkaistuihin tutkimuksiin, joissa sädehoitoa annettiin yhdistelmänä GnRH-analogien kanssa. Kliiniset tiedot on analysoitu viidestä julkaistusta tutkimuksesta (EORTC 22863, RTOG 85-31, RTOG 92-02, RTOG 86-10 ja D'Amico ym., JAMA, 2008), jotka kaikki osoittivat GnRH-analogien ja sädehoidon yhdistelmän hyödyn. Julkaistujen tutkimusten perusteella ei ollut mahdollista jakaa tutkimuspopulaatioita selkeästi paikallisesti levinyttä prostatasyöpää ja suuren riskin paikallista prostatasyöpää sairastaviin.

Kliinisissä tutkimuksissa on osoitettu, että metastasoitunutta kastreatioresistenttiä prostatasyöpää sairastavat potilaat hyötyvät abirateroniasetaatin (androgeenin biosynteesin estäjä) tai entsalutamidin (androgeenireseptorin estäjä) lisäämisestä GnRH-analogihoitoon (kuten triptoreliinohoitoon).

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen:

Prostatasyöpää sairastaville potilaille lihakseen annetun kerta-annoksen jälkeen Pamorelin 11,25 mg:n t_{max} oli 2 (2-6) tuntia ja C_{max} (0-85 vrk) oli 37,1 (22,4-57,4) ng/ml. Triptoreliini ei kertynyt elimistöön 9 kuukautta kestäneen hoidon aikana.

Jakautuminen:

Terveillä miehillä tehtyjen farmakokineettisten tutkimusten tulokset osoittavat, että suoneen annetun bolusannoksen jälkeen triptoreliini jakaantuu ja eliminoituu 3-tilamallin mukaisesti ja vastaavat puoliintumisaajat ovat noin 6 minuuttia, 45 minuuttia ja 3 tuntia.

Triptoreliinin vakaan tilan jakaantumistilavuus suoneen annetun 0,5 mg triptoreliini-injektion jälkeen on noin 30 l terveillä miespuolisilla vapaaehtoisilla. Koska ei ole näyttöä siitä, että triptoreliini kliinisesti merkityksellisinä pitoisuuksina sitoutuu plasman proteiineihin, sitoutumispaikasta syrjäytymisestä johtuvat yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa ovat epätodennäköisiä.

Metabolia:

Triptoreliinin metaboliitteja ei ole määritetty ihmisillä. Ihmisillä tehdyt farmakokineettiset tutkimukset viittaavat kuitenkin siihen, että C-terminaaliset fragmentit, joita syntyy kudoksissa tapahtuvan metabolian tuloksena, joko hajoavat kudoksessa täysin tai nopeasti edelleen plasmassa tai ne poistuvat munuaisten kautta.

Eliminaatio:

Triptoreliini eliminoituu sekä maksan että munuaisten kautta. Kun terveille miespuolisille vapaaehtoisille annettiin 0,5 mg triptoreliiniä laskimoon, 42 % annoksesta erittyi virtsaan muuttumattomana triptoreliininä. Maksan vajaatoimintaa sairastavilla määrä lisääntyi 62 %:iin. Koska kreatiniinipuhdistuma (Cl_{creat}) oli terveillä vapaaehtoisilla 150 ml/min ja vain 90 ml/min maksan vajaatoimintaa sairastavilla, maksa on ilmeisesti tärkein triptoreliinin eliminaatiopaikka. Näillä terveillä vapaaehtoisilla triptoreliinin todellinen terminaalinen puoliintumisaika oli 2,8 tuntia ja maksan ja munuaisten kautta tapahtuvasta triptoreliinin eliminaatiosta muodostuva kokonaispuhdistuma oli 212 ml/min.

Muut erityisryhmät:

Kun kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa (Cl_{creat} 40 ml/min) sairastaville annettiin 0,5 mg triptoreliiniä laskimoon, sen puoliintumisaika oli 6,7 tuntia. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla (Cl_{creat} 8,9 ml/min) puoliintumisaika oli 7,81 tuntia ja maksan vajaatoimintaa sairastavilla (Cl_{creat} 89,9 ml/min) 7,65 tuntia.

Iän ja rodun vaikutusta triptoreliinin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu järjestelmällisesti. Tutkimuksessa, joka tehtiin nuorilla 20-22-vuotiailla terveillä miespuolisilla vapaaehtoisilla, joilla oli korkea kreatiniinipuhdistuma (noin 150 ml/min), farmakokineettiset tulokset osoittivat, että triptoreliini eliminoitui nuorilla kaksi kertaa nopeammin. Tämä liittyy siihen, että triptoreliinipuhdistuma on suhteessa kreatiniinin kokonaispuhdistumaan, jonka tiedetään vähenevän iän myötä.

Koska triptoreliinin turvallisuusmarginaali on laaja ja koska Pamorelin 11,25 mg on hitaasti lääkeainetta vapauttava lääkemuoto, annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on munuaisten tai maksan vajaatoiminta.

Farmakokinetiikan ja farmakodynamiikan suhde:

Triptoreliinin farmakokinetiikan ja farmakodynamiikan suhdetta ei voi arvioida suoraviivaisesti, koska se on epälineaarinen ja ajasta riippuvainen. Kun triptoreliiniä annetaan akuutisti henkilöille, jotka eivät ole saaneet sitä aikaisemmin, se aiheuttaa annoksesta riippuvan LH:n ja FSH:n vasteen suurenemisen.

Kun triptoreliiniä annetaan depotmuodossa, se stimuloi LH:n ja FSH:n eritystä ensimmäisinä päivinä annon jälkeen, minkä seurauksena testosteronin erityksessä stimulointi. Kuten eri hyötyosuustutkimusten tulokset osoittavat, testosteronin maksimaalinen erityksensä saavutetaan noin 4 päivän kuluttua (ekvivalentti C_{max}) riippumatta triptoreliinin vapautumisnopeudesta. Tämä alun vaste ei ole pysyvä jatkuvasta triptoreliinille altistumisesta huolimatta, vaan testosteronitasot alenevat progressiivisesti. Tässäkin tapauksessa triptoreliinin määrä voi vaihdella huomattavasti ilman että sillä on vaikutusta testosteronin pitoisuuksiin.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Triptoreliinin toksisuus ekstragenitaalisissa elimissä on vähäinen. Todetut vaikutukset olivat pääasiassa seurausta triptoreliinin farmakologisten vaikutusten voimistumisesta.

Kliinisesti relevanteilla annoksilla tehdyissä kroonisen toksisuuden tutkimuksissa triptoreliini aiheutti makroskooppisia ja mikroskooppisia muutoksia miespuolisten rottien, koirien ja apinoiden sukuelimissä. Niiden katsottiin johtuvan lääkeaineen farmakologisesta vaikutuksesta johtuvasta sukuelinten toiminnan vähenemisestä. Muutokset palautuivat osittain toipumisen aikana. Kun rotille annettiin ihon alle 10 mikrog/kg tiheyden 6-15 päivinä, triptoreliinillä ei ollut sikiötoksisia, teratogeenisia tai muita vaikutuksia jälkeläisten kehitykseen (F1 sukupolvi) tai niiden lisääntymiskykyyn. Annettaessa 100 mikrog/kg nähtiin emojen painon alenemista ja sikiömäärän vähenemistä.

Triptoreliini ei ole mutageeninen *in vitro* tai *in vivo*. Hiirillä ei ole todettu syöpää aiheuttavaa vaikutusta triptoreliinin annoksilla ad 6000 mikrog/kg 18 kuukauden hoidon jälkeen. Rotilla tehdyssä 23 kuukauden karsinogeenisuustutkimuksessa lähes 100 %:lla eläimistä ilmeni kaikilla annoksilla hyvänlaatuisia aivolisäketuumoreita, jotka johtivat ennenaikaiseen kuolemaan. Aivolisäkekasvainten ilmenemisen lisääntyminen rotilla on yleinen GnRH-agonistihoidon liittyvä vaikutus. Tämän kliinistä merkitystä ei tiedetä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Injektiokuiva-aine:

poly (d,l-laktidi-koglykolidi)
mannitoli
karmelloosinatrium
polysorbaatti 80.

Liuos:

injektionesteisiin käytettävä vesi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

Valmis suspensio on käytettävä heti.

Mikrobiologisesti kannalta käyttövalmiiksi saatettu suspensio tulisi käyttää välittömästi. Jos tuotetta ei käytetä heti, ovat säilytysaika ja olosuhteet ennen käyttöä käyttäjän vastuulla, eikä säilytyksen tulisi normaalisti ylittää 24 tuntia 2-8 °C:ssa.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyypit ja pakkauskoot

6 ml (tyypin I lasia) injektiopullo, jossa on bromobutyylikorppi ja alumiininen repäisy suojaus. Ampulli (tyypin I lasia), jossa on 2 ml steriiliä liuotinta suspensiota varten.

Pakkaus, jossa on:

- 1 injektiopullo, 1 ampulli ja 1 läpipainopakkaus, jossa on 1 injektioruisku ja 2 injektioneulaa.
- 2 injektiopulloa, 2 ampullia ja 2 läpipainopakkausta, joissa on 1 injektioruisku ja 2 injektioneulaa.

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Suspensio injektiota varten on saatettava käyttövalmiiksi käyttäen aseptista tekniikkaa ja vain ampullissa olevaa liuotinta.

Tässä ja pakkausselosteessa olevia valmistusohjeita pitää noudattaa tarkasti.

Liuotin vedetään ruiskuun käyttäen pakkauksessa olevaa injektiosuspension valmistamiseen tarkoitettua neulaa (20 gaugen neula, jossa ei ole suojalaitetta) ja siirretään injektiokuiva-aineen sisältävään injektiopulloon. Suspensio valmistetaan heiluttamalla injektiopulloa varovasti puolelta toiselle, kunnes saadaan tasainen, maitomainen suspensio. Älä käännä injektiopulloa ylösalaisin.

On tärkeää tarkistaa, ettei injektiopullo sisällä sekoittumatonta kuiva-ainetta. Valmistettu suspensio vedetään sitten takaisin ruiskuun kääntämättä injektiopulloa ylösalaisin. Suspension käyttövalmiiksi saattamiseen käytetty neula vaihdetaan injektioneulaan (20 gaugen neula, jossa on suojalaite) ja annetaan injektio.

Koska valmiste on suspensio, injektio on annettava välittömästi käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen saostumisen välttämiseksi.

Vain kertakäyttöön.

Käytetyt neulat, mahdollisesti käyttämättä jäänyt suspensio tai muu jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

19626

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

2.2.2005/18.3.2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

28.6.2017