

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Pamorelin 22,5 mg prašek in vehikel za suspenzijo s podaljšanim sproščanjem za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 22,5 mg triptorelina v obliki triptorelinijevega embonata.

Po rekonstituciji z 2 ml vehikla vsebuje 1 ml pripravljene suspenzije 11,25 mg triptorelina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek in vehikel za suspenzijo s podaljšanim sproščanjem za injiciranje

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Pamorelin 22,5 mg je indicirano za zdravljenje lokalno napredovalega ali metastatskega hormonsko odvisnega raka prostate.

Zdravilo Pamorelin 22,5 mg je indicirano za zdravljenje visokorizičnega lokaliziranega ali lokalno napredovalega hormonsko odvisnega raka prostate v kombinaciji z obsevanjem. Glejte poglavje 5.1.

Zdravilo Pamorelin 22,5 mg je indicirano za zdravljenje centralne prezgodnje pubertete pri otrocih, starih 2 leti in starejših, s pojavom centralne prezgodnje pubertete pred dopolnjenim 8. letom pri deklicah in 10. letom pri dečkih.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni odmerek zdravila Pamorelin 22,5 mg je 22,5 mg triptorelina (1 viala) vsakih šest mesecev (štiriindvajset tednov) v obliki enkratne intramuskularne injekcije.

Pri zdravljenju bolnikov z visokorizičnim lokaliziranim ali lokalno napredovalim hormonsko odvisnim rakom prostate sočasno z obsevanjem in po obsevanju so klinični podatki pokazali, da je zdravljenje z obsevanjem, ki mu sledi dolgotrajno zdravljenje z odtegnitvijo androgenov, boljše od zdravljenja z obsevanjem, ki mu sledi kratkotrajno zdravljenje z odtegnitvijo androgenov. Glejte poglavje 5.1.

Priporočeno trajanje zdravljenja z odtegnitvijo androgenov pri bolnikih z visokorizičnim lokaliziranim ali lokalno napredovalim rakom prostate, ki se zdravijo z obsevanjem, je glede na smernice zdravljenja 2 do 3 leta.

Pri bolnikih z metastatskim rakom prostate, odpornim na kastracijo, ki niso bili kirurško kastrirani in se zdravijo z agonistom GnRH, kot je triptorelin, ter so primerni za zdravljenje z abirateronacetatom, zaviralcem biosinteze androgenov, ali enzalutamidom, antagonistom androgenskega receptorja, je treba zdravljenje z agonistom GnRH nadaljevati.

Bolniki z okvaro ledvic ali jeter

Pri bolnikih z okvaro ledvic ali jeter odmerka ni treba prilagajati.

Pediatrična populacija

Prezgodnja puberteta (pred dopolnjenim 8. letom pri deklicah in 10. letom pri dečkih)

Zdravljenje otrok z zdravilom Pamorelin 22,5 mg mora potekati pod nadzorom zdravnika, specialista pediatrične endokrinologije oziroma pediatra ali endokrinologa z ustreznimi izkušnjami na področju zdravljenja centralne prezgodnje pubertete.

Z zdravljenjem je treba prenehati približno v času fiziološkega nastopa pubertete pri dečkih in deklicah. Pri deklicah s kostno starostjo več kot 12–13 let se zdravljenje ne sme več nadaljevati. Podatki o optimalnem času prenehanja zdravljenja glede na kostno starost pri dečkih so omejeni, vendar pa je z zdravljenjem pri dečkih priporočljivo prenehati v času kostne starosti 13–14 let.

Način uporabe

Kot pri drugih zdravilih, ki se injicirajo, je treba mesto injiciranja periodično menjavati.

Suspenzijo zdravila Pamorelin 22,5 mg je treba injicirati intramuskularno relativno hitro po rekonstituciji, injiciranja pa se ne sme prekinjati, da se prepreči morebitno zamašitev injekcijske igle.

Previdnostni ukrepi, potrebni pred ravnanjem z zdravilom ali dajanjem zdravila

Zdravilo Pamorelin 22,5 mg je namenjeno le za intramuskularno uporabo.

Ker je zdravilo Pamorelin 22,5 mg suspenzija mikrogranul, se je treba nenamernemu intravenskemu injiciranju strogo izogibati.

Uporabo zdravila Pamorelin 22,5 mg mora nadzirati zdravnik.

Za navodila glede rekonstitucije zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino, gonadotropin sproščajoči hormon (GnRH), njegove analoge ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1 (glejte tudi poglavje 4.8).

Uporaba triptorelina je kontraindicirana med nosečnostjo in dojenjem (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Uporaba agonistov GnRH lahko povzroči zmanjšanje mineralne gostote kosti. Preliminarni podatki pri moških kažejo, da se z uporabo bisfosfonatov v kombinaciji z agonisti GnRH izguba mineralne gostote kosti lahko zmanjša. Posebna previdnost je potrebna pri bolnikih z dodatnimi dejavniki tveganja za osteoporozo (npr. kronična zloraba alkohola, kajenje, dolgotrajno zdravljenje z zdravili, ki zmanjšujejo mineralno gostoto kosti, kot so antikonvulzivi ali kortikosteroidi, družinska anamneza osteoporoze, podhranjenost).

V redkih primerih se lahko pri zdravljenju z agonisti GnRH pokaže predhodno prikrita prisotnost adenoma hipofiznih gonadotropnih celic. Pri takšnih bolnikih se lahko pojavijo znaki apopleksije hipofize, za katero so značilni nenaden glavobol, bruhanje, okvara vida in paraliza očesnih mišic.

Pri bolnikih, ki se zdravijo z agonisti GnRH, kot je triptorelin, obstaja povečano tveganje za pojav depresije, ki je lahko huda. Bolnike je o tem treba ustrezno poučiti in jih, če se pojavijo simptomi, primerno zdraviti. Bolnike s predhodno depresijo je treba med zdravljenjem skrbno spremljati.

Pri bolnikih, ki se zdravijo z antikoagulantmi, je potrebna previdnost pri intramuskularnem injiciranju zdravila, saj obstaja tveganje za pojav hematoma na mestu injiciranja. Učinkovitost in varnost zdravila

Pamorelin 22,5 mg sta bili dokazani le pri intramuskularni uporabi. Subkutana uporaba zdravila ni priporočljiva.

Pri analogih GnRH so poročali o konvulzijah, zlasti pri otrocih. Nekateri od teh bolnikov so imeli dejavnike tveganja za epileptične napade, kot so epilepsija v anamnezi, intrakranialni tumorji ali sočasno zdravljenje z zdravili, za katera je znano, da predstavljajo tveganje za nastanek napadov. O konvulzijah so poročali tudi pri bolnikih brez takšnih dejavnikov tveganja.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

Moški

Tako kot drugi agonisti GnRH tudi triptorelin v začetnem obdobju zdravljenja povzroči prehodno povečanje ravni testosterona v serumu. Posledično se lahko v prvih tednih zdravljenja pri posameznih bolnikih znaki in simptomi raka prostate prehodno poslabšajo. Med uvodnim obdobjem zdravljenja je treba razmisliti o dodatnem zdravljenju z ustreznim antiandrogenom, ki bo preprečil začetno povečanje ravni testosterona v serumu in s tem tudi poslabšanje kliničnih simptomov.

Pri majhnem številu bolnikov se lahko prehodno poslabšajo znaki in simptomi raka prostate (razrast tumorja), začasno pa se lahko okrepi tudi z rakom povezana bolečina (metastatska bolečina). Obe stanji se lahko zdravi simptomatsko.

Kot pri uporabi drugih agonistov GnRH so tudi pri uporabi triptorelina opazili posamezne primere kompresije hrbtenjače ali obstrukcije sečnice. V primeru pojava kompresije hrbtenjače ali okvare ledvic je treba uporabiti standardne postopke zdravljenja tovrstnih zapletov, v izjemnih primerih pa je treba razmisliti celo o takojšnji orhidektomiji (kirurški kastraciji). V prvih tednih zdravljenja je potreben skrben zdravniški nadzor, še posebej pri bolnikih z metastazami v hrbtenici, pri katerih obstaja tveganje za pojav kompresije hrbtenjače, in pri bolnikih z obstrukcijo sečil.

Po opravljeni kirurški kastraciji triptorelin nima več nobenega učinka na nadaljnje zmanjševanje ravni testosterona v serumu. Potem, ko so do konca prvega meseca dosežene kastracijske ravni testosterona, se ravni testosterona v serumu ohranijo, vse dokler bolnik vsakih 6 mesecev (štiriindvajset tednov) prejema injekcije zdravila.

Učinkovitost zdravljenja se lahko spremlja z merjenjem ravni testosterona v serumu in z določanjem za prostato specifičnega antigena (PSA).

Dolgotrajna odtegnitev androgenov, bodisi zaradi obojestranske orhidektomije bodisi zaradi zdravljenja z analogi GnRH, je povezana z večjim tveganjem za izgubo kostnine in lahko vodi v osteoporozo ter povečano tveganje za zlome kosti.

Zdravljenje z odtegnitvijo androgenov lahko podaljša interval QT.

Pri bolnikih s podaljšanjem intervala QT v anamnezi ali pri bolnikih z dejavniki tveganja za podaljšanje intervala QT in pri bolnikih, ki sočasno jemljejo zdravila, ki lahko podaljšajo interval QT (glejte poglavje 4.5), morajo zdravniki pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Pamorelin 22,5 mg presoditi, če koristi zdravljenja prevladajo nad možnimi tveganji, vključno z možnostjo pojava *torsades de pointes*.

Poleg tega epidemiološki podatki kažejo, da se lahko pri bolnikih med zdravljenjem z odtegnitvijo androgenov pojavijo presnovne spremembe (npr. intoleranca za glukozo, zamaščenost jeter) ali se poveča tveganje za pojav srčno-žilnih bolezni. Vendar pa prospektivni podatki niso potrdili povezave med zdravljenjem z analogi GnRH in povečanjem umrljivosti zaradi srčno-žilnih bolezni. Bolnike z večjim tveganjem za presnovne ali srčno-žilne bolezni je treba pred začetkom zdravljenja z odtegnitvijo androgenov skrbno pregledati, med zdravljenjem pa ustrezno spremljati.

Triptorelin v terapevtskih odmerkih zavre delovanje hipofizno-gonadne osi. Po ukinitvi zdravljenja se

normalna funkcija običajno obnovi. Rezultati diagnostičnih preiskav delovanja hipofize na spolne žleze, izvedenih med zdravljenjem ali po ukinitvi zdravljenja z analogi GnRH, so zato lahko zavajajoči.

Zaradi odtegnitve androgenov lahko zdravljenje z analogi GnRH poveča tveganje za anemijo. To tveganje je treba oceniti pri zdravljenih bolnikih in ga ustrezno spremljati.

Pediatrična populacija

Prezgodnja puberteta

Pri otrocih z napredujočim možganskim tumorjem je pred uvedbo zdravljenja pri vsakem posamezniku treba skrbno presoditi o razmerju med tveganji in koristmi zdravljenja.

Izključiti je treba navidezno prezgodnjo puberteto (tumor ali hiperplazija spolnih ali nadledvičnih žlez) in od gonadotropinov neodvisno prezgodnjo puberteto (testikularna toksikoza, familiarna hiperplazija Leydigovih celic).

Pri deklicah lahko zaradi začetne stimulacije jajčnikov ob uvedbi zdravljenja, ki ji sledi z zdravljenjem povzročena odtegnitev estrogena, v prvem mesecu pride do blage ali zmerne krvavitve iz nožnice.

Zdravljenje je dolgotrajno in ga je treba prilagoditi vsakemu bolniku posebej. Zdravilo Pamorelin 22,5 mg je treba aplicirati v čim bolj natančnih in rednih 6 mesečnih presledkih. Izjemna zamuda injiciranja zdravila za nekaj dni (169 ± 3 dni) ne vpliva na rezultate zdravljenja.

Po ukinitvi zdravljenja se bodo razvili značilni znaki pubertete.

Podatki o nadaljnji plodnosti so še vedno omejeni, vendar pa kaže, da zdravljenje z GnRH ne vpliva na bodočo reproduktivno sposobnost in plodnost. Pri večini deklic se redna menstruacija začne v povprečju eno leto po prenehanju zdravljenja.

Med zdravljenjem centralne prezgodnje pubertete z agonisti GnRH se lahko zmanjša mineralna gostota kosti. To je pričakovani učinek zaviranja estrogena. Po prenehanju zdravljenja pa se prirastek kostne mase ohrani in kot kaže, zdravljenje ne vpliva na največjo vrednost kostne mase v pozni adolescenci.

Po ukinitvi zdravljenja z agonistom GnRH lahko pride do zdrsa epifize glavice stegenice. Predvideva se, da naj bi nizke koncentracije estrogenov med zdravljenjem z agonisti GnRH oslabile epifizni hrustanec. Po prenehanju zdravljenja se hitrost rasti poveča, kar posledično oslabi odpornost rastnega hrustanca na strižne sile in privede do zdrsa epifize.

Idiopatična intrakranialna hipertenzija

Pri pediatričnih bolnikih, ki so prejeli triptorelin, so poročali o idiopatični intrakranialni hipertenziji (pseudotumor cerebri). Bolnike je treba opozoriti na pojav znakov in simptomov idiopatične intrakranialne hipertenzije, vključno s hudim ali ponavljajočim se glavobolom, motnjami vida in tinitusom. Če se pojavi idiopatična intrakranialna hipertenzija, je treba razmisliti o prenehanju zdravljenja s triptorelinom.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Kadar se triptorelin uporablja skupaj z zdravili, ki vplivajo na izločanje gonadotropinov iz hipofize, je potrebna previdnost. V tem primeru je priporočljivo spremljati bolnikovo hormonsko stanje.

Zdravljenje z odtegnitvijo androgenov lahko podaljša interval QT. Zato je potrebna posebna previdnost pri sočasni uporabi zdravila Pamorelin 22,5 mg in zdravil, ki podaljšajo interval QT, ali zdravil, ki lahko povzročijo *torsades de pointes*, kot so antiaritmiki skupine IA (npr. kinidin,

dizopiramid) ali skupine III (npr. amjodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), metadon, moksifloksacin, antipsihotiki itd. (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Uporaba zdravila Pamorelin 22,5 mg je indicirana pri odraslih moških in otrocih. Podatki o uporabi triptorelina pri nosečnicah so zelo omejeni. Zdravilo Pamorelin 22,5 mg ni indicirano za uporabo pri ženskah.

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Pamorelin 22,5 mg je treba zanesljivo izključiti nosečnost.

Med nosečnostjo se triptorelina ne sme uporabljati, saj je uporaba agonistov GnRH med nosečnostjo povezana s teoretičnim tveganjem za splav ali nepravilnosti pri plodu. Pri ženskah v rodni dobi je treba pred uvedbo zdravljenja zanesljivo izključiti nosečnost. Med zdravljenjem je treba do povrnitve menstruacije uporabljati nehormonsko obliko kontracepcije.

Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Dojenje

Zdravilo Pamorelin 22,5 mg ni indicirano za uporabo pri doječih ženskah.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli. Vendar pa se sposobnost vožnje in upravljanja strojev lahko zmanjša, če se pri bolniku pojavijo omotica, zaspanost ali motnje vida, ki so možni neželeni učinki zdravljenja ali pa posledica osnovne bolezni.

4.8 Neželeni učinki

Splošno prenašanje zdravila pri moških

Ker so bolniki z lokalno napredujočim ali metastatskim hormonsko odvisnim rakom prostate običajno starejši in imajo običajno še druge bolezni, ki so pogoste v tej starostni skupini, so o pojavu neželenih učinkov poročali pri več kot 90 % bolnikov, ki so bili vključeni v klinična preskušanja. Vzročno povezavo je bilo pogosto težko ovrednotiti. Kot pri zdravljenju z drugimi agonisti GnRH ali po opravljeni kirurški kastraciji so bili pri zdravljenju s triptorelinom neželeni učinki najpogostejše posledica njegovih pričakovanih farmakoloških učinkov. Ti učinki vključujejo vročinske oblike in zmanjšanje libida.

Z izjemo imuno-alergijskih reakcij (redki) in reakcij na mestu injiciranja (< 5 %), je za vse neželene učinke znano, da so povezani s spremenjenimi vrednostmi testosterona.

V nadaljevanju so navedeni neželeni učinki, ki bi vsaj lahko bili povezani z uporabo triptorelina. Za večino teh neželenih učinkov je znano, da so povezani z biokemično ali s kirurško kastracijo.

Pogostnost neželenih učinkov je navedena v skladu z naslednjim dogovorom: *zelo pogosti* ($\geq 1/10$), *pogosti* ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), *občasni* ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), *redki* ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$) in *neznana* (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Dodatni neželeni učinki, o katerih so poročali v obdobju trženja zdravila Neznana pogostnost
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			trombocitemija		anemija
Srčne bolezni			palpitacije		podaljšanje intervala QT* (glejte poglavji 4.4 in 4.5)
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta			tinitus, vrtoglavica		
Bolezni endokrinega sistema					apopleksija hipofize**
Očesne bolezni			okvara vida	nenormalni občutki v očesu, motnje vida	
Bolezni prebavil		suha usta, navzea	bolečina v trebuhu, zaprtje, driska, bruhanje	distenzija trebuha, disgevizija, flatulenca	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija	reakcija na mestu injiciranja (vključno z rdečino, vnetjem in bolečino), edem	letargija, periferni edem, bolečina, mrzlica, zaspanost	bolečina v prsnem košu, težave pri stanju na nogah, bolezen, podobna gripi, pireksija	splošno slabo počutje
Bolezni imunskega sistema		preobčutljivost		anafilaški reakcija	anafilaški šok
Infekcijske in parazitske bolezni				nazofaringitis	
Preiskave		povečanje telesne mase	povečane vrednosti alanin-aminotransferaze, povečane vrednosti aspartat-aminotransferaze, povečane vrednosti kreatinina v krvi, zvišan krvni tlak, povečane vrednosti sečnine v krvi, povečane vrednosti gama-glutamil-transferaze, zmanjšanje telesne mase	povečane vrednosti alkalne fosfataze v krvi	

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Dodatni neželeni učinki, o katerih so poročali v obdobju trženja zdravila Neznana pogostnost
Presnovne in prehranske motnje			anoreksija, sladkorna bolezen, protin, hiperlipidemija, povečanje apetita		
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	bolečina v hrbtu	mišično-skeletna bolečina, bolečina v okončinah	artralgija, bolečina v kosteh, mišični krči, mišična oslabelost, mialgija	okorelost sklepov, otekanje sklepov, mišično-skeletna okorelost, osteoartritis	
Bolezni živčevja	parestezija v nogah	omotica, glavobol	parestezija	izguba spomina	
Psihiatrične motnje	zmanjšanje libida	izguba libida, depresija*, spremembe razpoloženja*	nespečnost, razdražljivost	zmedenost, zmanjšana aktivnost, evforičnost	tesnoba
Bolezni sečil			nikturija, zastajanje urina		urinska inkontinenca
Motnje reprodukcije in dojk	erektilna disfunkcija (vključno z nezmožnostjo ejakulacije in motnjami ejakulacije)	bolečine v medenici	ginekomastija, bolečina v dojkah, atrofija mod, bolečina v modih		
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora			dispneja, epistaksa	ortopneja	
Bolezni kože in podkožja	hiperhidroza		akne, alopecija, rdečina, srbenje, izpuščaj, urtikarija	mehurji, purpura	angionevrotični edem
Žilne bolezni	vročinski oblivi	hipertenzija		hipotenzija	

*Pogostnost neželenega učinka je določena na osnovi pogostnosti tega neželenega učinka pri vseh agonistih GnRH.

**Poročali so po začetnem dajanju pri bolnikih z adenomom hipofize.

V prvem tednu po uvodnem injiciranju triptorelina v farmacevtski obliki s podaljšanim sproščanjem se ravni testosterona v obtoku prehodno povečajo. Zaradi tega začetnega povečanja ravni testosterona v obtoku se lahko pri majhnem deležu bolnikov ($\leq 5\%$) znaki in simptomi raka prostate prehodno poslabšajo (razrast tumorja), kar se običajno kaže s povečanjem pojavnosti simptomov urinarnih težav ($< 2\%$) in pojavom metastatske bolečine (5%). Obe stanji se lahko zdravi simptomatsko. Omenjeni simptomi so prehodni in običajno izzvenijo v tednu ali dveh.

Poročali so o posameznih primerih poslabšanja simptomov bolezni, bodisi o obstrukciji sečnice bodisi o pojavu kompresije hrbtenjače zaradi metastaz. Bolnike z metastazami v hrbtenici in/ali obstrukcijo zgornjega ali spodnjega dela sečil je zato treba med prvimi tedni zdravljenja skrbno spremljati (glejte

poglavje 4.4).

Uporaba agonistov GnRH za zdravljenje raka prostate je lahko povezana z večjo izgubo kostnine in lahko vodi v osteoporozo ter poveča tveganje za zlome kosti. To lahko vodi tudi do napačne diagnoze metastaz v kosteh.

Pri bolnikih, ki se dolgotrajno zdravijo z analogom GnRH v kombinaciji z obsevanjem, so neželeni učinki lahko pogostejši, še posebej neželeni učinki na prebavila, in povezani z obsevanjem.

Splošno prenašanje zdravila pri otrocih (glejte poglavje 4.4)

Pogostnost neželenih učinkov je navedena v skladu z naslednjim dogovorom: *zelo pogosti* ($\geq 1/10$), *pogosti* ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), *občasni* ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$) in *neznana* (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem	<i>Zelo pogosti Z zdravljenjem povezani neželeni učinki</i>	<i>Pogosti Z zdravljenjem povezani neželeni učinki</i>	<i>Občasni Z zdravljenjem povezani neželeni učinki</i>	<i>Dodatni neželeni učinki, o katerih so poročali v obdobju trženja zdravila Neznana pogostnost</i>
Očesne bolezni			okvara vida	motnje vida
Bolezni prebavil		bolečina v trebuhu	bruhanje, zaprtje, navzea	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		reakcija na mestu injiciranja (vključno z bolečino na mestu injiciranja, rdečino na mestu injiciranja in vnetjem na mestu injiciranja)	splošno slabo počutje	
Bolezni imunskega sistema		preobčutljivost		anafilaktični šok
Preiskave		povečanje telesne mase		zvišan krvni tlak, povečane vrednosti prolaktina v krvi
Presnovne in prehranske motnje			debelost	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva			bolečina v vratu	mialgija
Bolezni živčevja		glavobol		idiopatična intrakranialna hipertenzija (psevdotumor cerebri) (glejte poglavje 4.4) konvulzije*
Psihiatrične motnje			spremembe razpoloženja	čustvena labilnost, depresija, nervoznost

Organski sistem	<i>Zelo pogosti Z zdravljenjem povezani neželeni učinki</i>	<i>Pogosti Z zdravljenjem povezani neželeni učinki</i>	<i>Občasni Z zdravljenjem povezani neželeni učinki</i>	<i>Dodatni neželeni učinki, o katerih so poročali v obdobju trženja zdravila Neznana pogostnost</i>
Motnje reprodukcije in dojk	krvavitev iz nožnice (vključno z vaginalno krvavitvijo, odtegnitveno krvavitvijo, maternično krvavitvijo, izcedkom iz nožnice, krvavitvijo iz nožnice, ki vključuje krvne madeže)		bolečina v dojkah	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora			epistaksa	
Bolezni kože in podkožja		akne	srbenje, izpuščaj, urtikarija	angionevrotični edem
Žilne bolezni		vročinski oblivi		hipertenzija

*Med spremljanjem zdravila po začetku trženja so pri bolnikih, ki so prejeli analoge GnRH, vključno s triptorelinom, poročali o konvulzijah.

Splošno

Pri bolnikih, ki so se zdravili z analogi GnRH, so poročali o povečanju števila limfocitov. Ta sekundarna limfocitoza je očitno povezana s kastracijo, povzročeno z GnRH, in kaže, da spolni hormoni vplivajo na involucijo timusa.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Zaradi farmacevtskih lastnosti zdravila Pamorelin 22,5 mg in njegovega načina uporabe je nenamerno ali namerno preveliko odmerjanje malo verjetno. Izkušnje s prevelikim odmerjanjem pri ljudeh ni. Poskusi na živalih kažejo, da pri uporabi večjih odmerkov zdravila Pamorelin 22,5 mg ni pričakovati drugih učinkov kot terapevtskih učinkov na koncentracijo spolnih hormonov in reproduktivni trakt. V primeru prevelikega odmerjanja je indicirano simptomatsko zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Hormoni in sorodne učinkovine, analogi gonadotropin sproščajočih hormonov, oznaka ATC: L02AE04

Mehanizem delovanja in farmakodinamični učinki

Triptorelin, agonist GnRH, deluje kot močan zaviralec izločanja gonadotropinov, kadar se ga uporablja neprekinjeno in v terapevtskih odmerkih. Študije, izvedene na živalih in pri ljudeh, kažejo, da po uporabi triptorelina najprej pride do prehodnega povečanja ravni luteinizirajočega hormona (LH), folikle stimulirajočega hormona (FSH) in testosterona v obtoku pri moških ter estradiola pri ženskah.

Vendar pa se pri dolgotrajni in neprekinjeni uporabi triptorelina izločanje LH in FSH zmanjša, tvorba steroidov v modih in jajčnikih pa zavre.

Moški z rakom prostate

Ravni testosterona v serumu se približno od 2 do 4 tedne po uvedbi zdravljenja zmanjšajo na vrednosti, ki so običajne pri moških po opravljeni kirurški kastraciji. Zdravilo Pamorelin 22,5 mg je izdelano tako, da se v 6-mesečnem obdobju sprosti 22,5 mg triptorelina. Potem, ko so do konca prvega meseca dosežene kastracijske ravni testosterona, se ravni testosterona v serumu ohranjajo, vse dokler bolnik vsakih štiriindvajset tednov prejema injekcije zdravila.

Posledično pride do atrofije akcesornih spolnih žlez. Po prenehanju uporabe zdravila so ti učinki običajno reverzibilni. Učinkovitost zdravljenja se lahko spremlja z merjenjem ravni testosterona v serumu in določanjem PSA. Med programom kliničnega preskušanja se je pokazalo, da se je v 6. mesecu uporabe zdravila Pamorelin 22,5 mg relativna vrednost PSA v povprečju zmanjšala za 97 %.

Na živalskih poskusnih modelih je triptorelin zaviral rast nekaterih hormonsko odvisnih tumorjev prostate.

Klinična učinkovitost in varnost pri raku prostate

Pri bolnikih z napredovalim rakom prostate, ki so prejeli zdravilo Pamorelin 22,5 mg v obliki intramuskularne injekcije, in sicer skupno 2 odmerka (12 mesecev), so bile kastracijske ravni testosterona pri 97,5 % bolnikov dosežene po štirih tednih in so se od 2. do 12. meseca zdravljenja ohranile pri 93,0 % bolnikov.

Pri bolnikih z lokalno napredovalim rakom prostate več randomiziranih dolgotrajnih kliničnih preskušanj kaže koristi zdravljenja z odtegnitvijo androgenov v kombinaciji z obsevanjem v primerjavi z obsevanjem samim (RTOG 85-31, RTOG 86-10, EORTC 22863, D'Amico *in sod.*, JAMA, 2008).

V randomiziranem kliničnem preskušanju III. faze (EORTC 22961) so pri 970 bolnikih z lokalno napredovalim rakom prostate (predvsem T2c-T4 s posameznimi bolniki s stadijem T1c do T2b s patološko prizadetimi regionalnimi bezgavkami), od katerih se je 483 bolnikov zdravilo s kratkotrajno odtegnitvijo androgenov (6 mesecev) v kombinaciji z obsevanjem, 487 bolnikov pa z dolgotrajno odtegnitvijo androgenov (3 leta), z analizo neinferiornosti primerjali kratkotrajno in dolgotrajno, sočasno z obsevanjem in po obsevanju, hormonsko zdravljenje z agonisti GnRH, predvsem s triptorelinom (62,2 %) ali z goserelinom (30,1 %).

Skupna umrljivost po 5 letih je v skupini s kratkotrajnim hormonskim zdravljenjem znašala 19,0 %, v skupini z dolgotrajnim hormonskim zdravljenjem pa 15,2 %, z relativnim tveganjem 1,42 (enostranski

95,71 % IZ = 1,79; ali dvostranski 95,71 % IZ = [1,09; 1,85], $p = 0,65$ za neinferiornost in $p = 0,0082$ za post-hoc test razlik med skupinama zdravljenja). 5-letna umrljivost, posebej povezana z rakom prostate, je pri kratkotrajnem hormonskem zdravljenju znašala 4,78 %, pri dolgotrajnem hormonskem zdravljenju pa 3,2 %, z relativnim tveganjem 1,71 (95 % IZ = [1,14 do 2,57], $p = 0,002$). Skupna kakovost življenja se na osnovi vprašalnika QLQ-C30 med obema skupinama zdravljenja ni pomembneje razlikovala ($P = 0,37$).

Dokazi za indikacijo pri visokorizičnem lokaliziranem raku prostate temeljijo na objavljenih študijah zdravljenja z obsevanjem v kombinaciji z analogi GnRH. Pri analizi kliničnih podatkov iz petih objavljenih študij (EORTC 22863, RTOG 85-31, RTOG 92-02, RTOG 86-10 in D'Amico *in sod.*, JAMA, 2008) je bila v vseh študijah ugotovljena korist zdravljenja z analogom GnRH v kombinaciji z obsevanjem. Posameznih študijskih populacij za indikacijo lokalno napredovalega raka prostate in indikacijo visokorizičnega lokaliziranega raka prostate v objavljenih študijah ni bilo mogoče jasno razlikovati.

Pri bolnikih z metastatskim rakom prostate, odpornim na kastracijo, so klinične študije pokazale korist dodatka abirateronacetata, zaviralca biosinteze androgenov, ali enzalutamida, antagonist androgeneskega receptorja, k zdravljenju z analogi GnRH, kot je triptorelin.

Klinična učinkovitost in varnost pri otrocih s prezgodnjo puberteto

V neprimerjalni klinični študiji se je 44 otrok s centralno prezgodnjo puberteto (39 deklic in 5 dečkov) zdravilo s skupno dvema intramuskularnima injekcijama zdravila Pamorelin 22,5 mg v času 12 mesecev (48 tednov). Supresija stimuliranih koncentracij LH do predpubertetnih vrednosti je bila do 3. meseca dosežena pri 95,5 % otrok, do 6. meseca pri 93,2 % otrok, do 12. meseca pa pri 97,7 % otrok.

Posledica je regresija ali stabilizacija sekundarnih spolnih znakov in upočasnitev pospešenega zorenja in rasti kosti.

Pri deklicah lahko začetna stimulacija jajčnikov ob uvedbi zdravljenja, ki ji sledi z zdravljenjem inducirana odtegnitev estrogena, v prvem mesecu zdravljenja povzroči blago ali zmerno krvavitev iz nožnice.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Pri bolnikih z rakom prostate je po enkratni intramuskularni injekciji zdravila Pamorelin 22,5 mg vrednost t_{max} znašala 3 ure (2–12 ur), vrednost C_{max} (0–169 dni) pa 40,0 (22,2–76,8) ng/ml.

Pri otrocih s prezgodnjo puberteto je vrednost t_{max} znašala 4 ure (2–8 ur), vrednost C_{max} (0–169 dni) pa 39,9 (19,1–107,0) ng/ml.

Med 12-mesečnim obdobjem zdravljenja ni prišlo do kopičenja triptorelina.

Porazdelitev

Rezultati farmakokinetičnih raziskav, izvedenih pri zdravih moških, kažejo, da porazdelitev in izločanje triptorelina po aplikaciji v obliki intravenske bolus injekcije potekata v skladu s 3-prostorskim modelom, pri čemer ustrezni razpolovni časi znašajo približno 6 minut, 45 minut in 3 ure.

Pri zdravih prostovoljcih moškega spola znaša volumen porazdelitve triptorelina v stanju dinamičnega ravnovesja po intravenski aplikaciji 0,5 mg triptorelinijevega acetata približno 30 litrov. Ker ni dokazov, da bi se triptorelin pri klinično pomembnih koncentracijah vezal na plazemske proteine, je medsebojno delovanje z drugimi zdravili zaradi izpodrivanja z vezavnih mest malo verjetno.

Biotransformacija

Presnovki triptorelina pri ljudeh niso bili določeni, vendar pa farmakokinetični podatki pri ljudeh kažejo, da C-terminalni fragmenti, ki nastanejo z razgradnjo v tkivih, bodisi popolnoma razpadejo že v tkivih bodisi nadalje hitro razpadejo v plazmi ali pa se izločijo skozi ledvice.

Izločanje

Triptorelin se izloča tako skozi jetra kot skozi ledvice. Po intravenski aplikaciji 0,5 mg triptorelina zdravim prostovoljcem moškega spola se je 42 % odmerka v nespremenjeni obliki izločilo z urinom, pri osebah z okvaro jeter pa je ta delež narasel na 62 %. Ker je pri zdravih prostovoljcih kreatininski očistek (Cl_{cr}) znašal 150 ml/min, pri osebah z okvaro jeter pa le 90 ml/min, to kaže, da so jetra glavno mesto izločanja triptorelina. Pri teh zdravih prostovoljcih je bil dejanski končni razpolovni čas triptorelina 2,8 ur, skupni očistek triptorelina pa 212 ml/min. Slednji je bil odvisen tako od izločanja skozi jetra kot skozi ledvice.

Druge posebne skupine bolnikov

Po intravenski aplikaciji 0,5 mg triptorelina je razpolovni čas izločanja triptorelina pri osebah z zmerno insuficienco ledvic (Cl_{cr} 40 ml/min) znašal 6,7 ur, pri osebah s hudo insuficienco ledvic (Cl_{cr} 8,9 ml/min) 7,81 ur, pri bolnikih z okvaro delovanja jeter (Cl_{cr} 89,9 ml/min) pa 7,65 ur.

Učinkov starosti in rase na farmakokinetiko triptorelina niso sistematično raziskovali, vendar pa farmakokinetični podatki, pridobljeni pri zdravih mladih prostovoljcih moškega spola, starih od 20 do 22 let, s povečanim kreatininskim očistkom (približno 150 ml/min) kažejo, da se triptorelin pri mlajši populaciji izloča dvakrat hitreje. To je povezano z dejstvom, da je očistek triptorelina povezan s skupnim kreatininskim očistkom, za katerega pa je dobro znano, da se s starostjo manjša.

Zaradi široke meje varnosti triptorelina in ker je zdravilo Pamorelin 22,5 mg na voljo v obliki farmacevtske oblike s podaljšanim sproščanjem, pri bolnikih z okvaro ledvic ali jeter odmerka ni treba prilagajati.

Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

Farmakokinetičnega/farmakodinamičnega razmerja triptorelina ni enostavno ovrednotiti, saj je nelinearno in odvisno od časa. Pri predhodno še nezdravljenih osebah triptorelin po akutni aplikaciji povzroči od odmerka odvisno povečanje ravni LH in FSH.

Prvih nekaj dni po aplikaciji v farmacevtski obliki s podaljšanim sproščanjem triptorelin stimulira izločanje LH in FSH in posledično tudi izločanje testosterona. Rezultati različnih bioekvivalenčnih študij kažejo, da je največje povečanje ravni testosterona doseženo po približno 4 dneh z ekvivalentno vrednostjo C_{max} , ki je neodvisna od hitrosti sproščanja triptorelina. Ta začetni odziv se kljub neprekinjeni izpostavljenosti triptorelinu ne ohrani in mu sledi progresivno in ekvivalentno zmanjšanje ravni testosterona. Tudi v tem primeru lahko obseg izpostavljenosti triptorelinu izrazito variira brez vpliva na celokupni učinek na ravni testosterona v serumu.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Toksičnost triptorelina za ekstragenitalne organe je majhna.

Opazeni učinki so bili v glavnem povezani s povečano izraženostjo farmakoloških učinkov triptorelina.

V študijah kronične toksičnosti je triptorelin pri klinično pomembnih odmerkih povzročil makroskopske in mikroskopske spremembe na reproduktivnih organih samcev podgan, psov in opic. Za te spremembe se smatra, da so povezane z zaviranjem delovanja spolnih žlez, kar je posledica

farmakološkega delovanja učinkovine. Spremembe so bile med okrevanjem deloma reverzibilne. Po subkutani uporabi odmerka 10 mikrogramov/kg pri podganah na 6. do 15. dan brejosti triptorelin ni imel embriotoksičnih, teratogenih ali katerih koli drugih učinkov na razvoj potomcev (F1 generacija) ali na njihovo sposobnost za razmnoževanje. Pri odmerku 100 mikrogramov/kg so pri materah opazili slabše povečevanje telesne mase ter večje število resorpcij.

Triptorelin *in vitro* ali *in vivo* ne deluje mutageno. Pri miših niso opazili onkogenih učinkov triptorelina pri uporabi odmerkov do 6.000 mikrogramov/kg po 18 mesecih zdravljenja. 23-mesečna študija kancerogenosti pri podganah je pokazala skoraj 100-odstotno pojavnost benignih tumorjev hipofize pri vseh velikostih odmerka, kar je vodilo do prezgodnjih poginov. Večja pojavnost tumorjev hipofize pri podganah je pogost učinek, povezan z zdravljenjem z agonisti GnRH. Klinični pomen tega ni znan.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Prašek:

poli(D,L-laktid-ko-glikolid)
manitol
natrijev karmelozat
polisorbat 80

Vehikel:

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

V odsotnosti študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta

Zdravilo je treba uporabiti takoj po rekonstituciji.

Z mikrobiološkega stališča je treba suspenzijo, pripravljeno za injiciranje, uporabiti takoj. Če se suspenzija ne uporabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik. Pripravljene suspenzije se običajno ne sme shranjevati dlje kot 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Viala s praškom: 6-ml prebodna prozorna svetlo rjava viala (steklo tipa I) z zamaškom iz bromobutila in aluminijasto zaporko s temno zelenim dvižnim pokrovčkom.

Ampula z vehiklom: prozorna, brezbarvna ampula (steklo tipa I), ki vsebuje 2 ml sterilnega vehikla za suspenzijo.

Škatla vsebuje 1 vialo, 1 ampulo in 1 pretisni omot, v katerem so 1 injekcijska brizga in 2 injekcijski igli.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Suspenzijo za injiciranje rekonstituirajte z uporabo aseptične tehnike, pri čemer uporabite samo priloženo ampulo z vehiklom.

Pri rekonstituciji zdravila natančno upoštevajte navodila, ki so navedena v nadaljevanju in v navodilu za uporabo.

S pomočjo priložene igle za rekonstitucijo (20G, brez varovala) izvlecite ves vehikel v brizgo in ga prenesite v vialo s praškom. Pri rekonstituciji suspenzije vialo nežno vrtite v obe smeri tako dolgo, da nastane homogena mlečno bela suspenzija. Vialo ne obračajte na glavo.

Pomembno je, da preverite morebitno prisotnost nesuspendiranega praška v viali. Tako pripravljeno suspenzijo nato izvlecite nazaj v brizgo, ne da bi pri tem vialo obrnili na glavo. Iglo za rekonstitucijo nato zamenjajte z iglo za injiciranje (20G, z varovalom), s katero zdravilo injicirajte bolniku.

Ker je zdravilo v obliki suspenzije, je treba zdravilo injicirati takoj po rekonstituciji, da se prepreči obarjanje.

Samo za enkratno uporabo.

Uporabljene igle, neuporabljeno suspenzijo ali drug odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

IPSEN PHARMA
70 rue Balard
75015 Pariz
Francija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/11/01213/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 15. 3. 2011
Datum zadnjega podaljšanja: 20. 9. 2019

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

1. 4. 2025