

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Pamorelin 22,5 mg, poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie, met verlengde afgifte.

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat triptorelinepamoaat overeenkomend met 22,5 mg triptoreline.

Na reconstitutie met 2 ml oplosmiddel bevat 1 ml gereconstrueerde suspensie 11,25 mg triptoreline.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie, met verlengde afgifte.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Pamorelin 22,5 mg is geïndiceerd voor de behandeling van lokaal gevorderde of gemetastaseerde hormoonafhankelijke prostaatkarcinoom.

Pamorelin 22,5 mg is geïndiceerd bij de behandeling van hoog-risico gelokaliseerde of lokaal gevorderde hormoonafhankelijke prostaatkarcinoom in combinatie met radiotherapie. Zie rubriek 5.1.

Pamorelin 22,5 mg is geïndiceerd voor de behandeling van vroegrijpe puberteit (pubertas praecox) met een centrale oorzaak bij kinderen van 2 jaar of ouder met eerste symptomen bij meisjes voordat ze 8 jaar oud zijn en bij jongens voordat ze 10 jaar oud zijn.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Dosering

De aanbevolen dosis van Pamorelin 22,5 mg is 22,5 mg triptoreline (1 injectieflacon), toegediend elke zes maanden (vierentwintig weken) als een enkelvoudige intramusculaire injectie.

Bij de behandeling van hoog-risico gelokaliseerde of 'lokaal gevorderde hormoonafhankelijke prostaatkarcinoom gelijktijdig met en volgend op radiotherapie' hebben klinische gegevens aangetoond dat radiotherapie gevolgd door lange-termijn androgeendeprivatietherapie te verkiezen is boven radiotherapie gevolgd door korte-termijn androgeendeprivatietherapie. Zie rubriek 5.1.

De duur van de behandeling van androgeendeprivatietherapie, aanbevolen door medische richtlijnen voor patiënten met hoog-risico gelokaliseerde of lokaal gevorderde prostaatkarcinoom die radiotherapie ontvangen, is 2-3 jaar.

Bij patiënten met gemetastaseerde castratie-resistente prostaatkanker die niet chirurgisch zijn gecastreerd en een GnRH-agonist zoals triptoreline gebruiken, en die geschikt zijn voor een behandeling met abirateronacetaat, een remmer van androgene biosynthese, of enzalutamide, een remmer van de androgeenreceptor-functie, dient de behandeling met de GnRH-agonist te worden voortgezet.

##### *Patiënten met een nier- of leverinsufficiëntie*

Er is geen dosisaanpassing vereist bij patiënten met nier- of leverinsufficiëntie.

### *Pediatische patiënten*

#### **Vroegrijpe puberteit (bij meisjes beneden 8 jaar en bij jongens beneden 10 jaar)**

De behandeling van kinderen met Pamorelin 22,5 mg moet plaatsvinden onder toezicht van een pediatische endocrinoloog of van een kinderarts of endocrinoloog met ervaring in de behandeling van centrale vroegrijpe puberteit.

Behandeling moet worden gestopt rond de leeftijd van fysiologische puberteit van jongens en meisjes en mag niet worden voortgezet in meisjes met een botrijping van meer dan 12-13 jaar. Er is gelimiteerde data beschikbaar in jongens gerelateerd aan de optimale leeftijd om behandeling te stoppen gebaseerd op de botleeftijd, maar het wordt geadviseerd dat de behandeling wordt gestopt bij jongens met een botrijping van 13-14 jaar.

### Wijze van toediening

Net zoals bij andere geneesmiddelen, die toegediend worden via een injectie, dient de injectieplaats regelmatig te worden gevarieerd.

Na reconstitutie moet de suspensie van Pamorelin 22,5 mg relatief snel en ononderbroken intramusculair geïnjecteerd worden om potentiële blokkade van de naald te voorkomen.

### *Te nemen voorzorgen voorafgaand aan gebruik of toediening van het geneesmiddel*

Pamorelin 22,5 mg is alleen bedoeld voor intramusculair gebruik.

Aangezien Pamorelin 22,5 mg een suspensie is van microgranules, moet een onachtzame intravasculaire injectie absoluut vermeden worden.

Pamorelin 22,5 mg dient te worden toegediend onder toezicht van een arts.

Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor GnRH, GnRH-analogen, of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen (zie tevens rubriek 4.8).

Triptoreline is gecontra-indiceerd tijdens zwangerschap en borstvoeding (zie rubriek 4.6).

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Het gebruik van GnRH-agonisten kan een vermindering van de mineraaldichtheid van botten veroorzaken. Voorlopige gegevens wijzen erop dat het gebruik van een bisfosfonaat in combinatie met een GnRH-agonist bij mannen de afname van de mineraaldichtheid in botten kan verminderen. Voorzichtigheid is in het bijzonder geboden bij patiënten met bijkomende risicofactoren voor osteoporose (bijv. chronisch alcoholmisbruik, rokers, langdurige behandeling met geneesmiddelen die de mineraaldichtheid van botten verminderen zoals anticonvulsiva en corticoïden, een familiegeschiedenis van osteoporose, slechte voeding).

In zeldzame gevallen kan de behandeling met GnRH-agonisten de aanwezigheid van een voorheen onbekend gonadotrofineproducerend hypofyse-adenoom aan het licht brengen. Bij deze patiënten kan hypofysaire apoplexie optreden, wat gekenmerkt wordt door plotselinge hoofdpijn, braken, gezichtsstoornissen en ophthalmoplegie.

Bij patiënten die behandeld worden met GnRH-agonisten, zoals triptoreline, is er een verhoogd risico op depressie, die ernstig kan zijn. Patiënten moeten hierover geïnformeerd worden en bij het optreden van symptomen moet een geschikte behandeling worden ingezet. Patiënten met al een bestaande depressie dienen nauwlettend gecontroleerd te worden tijdens de behandeling.

Voorzichtigheid is vereist met intramusculaire injectie bij patiënten die behandeld worden met anticoagulantia, vanwege het potentiële risico van hematomen op de injectieplaats. De werkzaamheid en veiligheid van Pamorelin 22,5 mg is alleen vastgesteld via intramusculaire route. De subcutane toediening wordt niet aanbevolen.

Er zijn convulsies gemeld bij GnRH analogen, vooral bij kinderen. Sommige van deze patiënten hadden risicofactoren voor epileptische aanvallen (zoals een voorgeschiedenis van epilepsie, intracranieële tumoren of co-medicatie met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze een risico op epileptische aanvallen geven). Er zijn ook convulsies gemeld bij patiënten zonder dergelijke risicofactoren.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol (23 mg) natrium per dosis, d.w.z. in wezen 'natriumvrij'.

### Mannen

#### **Prostaatkanker**

Initieel veroorzaakt triptoreline, net zoals andere GnRH-agonisten, een kortstondige stijging van de serumtestosteronspiegels. Hierdoor kunnen er tijdens de eerste weken van de behandeling soms geïsoleerde gevallen van een tijdelijke verergering van de verschijnselen en symptomen van prostaatcarcinoom optreden. Tijdens de eerste fase van de behandeling dient een aanvullende toediening van een geschikt anti-androgeen te worden overwogen om de initiële stijging van de serumtestosteronspiegels en de verergering van de klinische symptomen tegen te gaan.

Een klein aantal patiënten kan een tijdelijke verergering van de verschijnselen en symptomen van hun prostaatcarcinoom (*flare-up*) en een tijdelijke toename van de aan de kanker gerelateerde pijn (metastatische pijn) ervaren, wat symptomatisch kan worden behandeld.

Zoals bij andere GnRH-agonisten, zijn er geïsoleerde gevallen van compressie van ruggenmerg of urinewegobstructie waargenomen. Als er zich een compressie van ruggenmerg of een nierinsufficiëntie ontwikkelt, moet de standaardbehandeling voor deze complicaties ingesteld worden, en in extreme gevallen moet een onmiddellijke orchidectomie (chirurgische castratie) overwogen worden. Zorgvuldige controle dient te worden uitgevoerd gedurende de eerste weken van de behandeling, vooral bij patiënten die lijden aan wervelmetastasen met het risico op compressie van het ruggenmerg en bij patiënten met urinewegobstructie.

Na chirurgische castratie induceert triptoreline geen verdere daling meer van de serumtestosteronspiegels. Wanneer de castratiespiegels van testosteron bereikt zijn aan het eind van de eerste maand, blijven serumtestosteronspiegels gehandhaafd zolang de patiënten om de zes maanden (vierentwintig weken) hun injectie krijgen.

De effectiviteit van de behandeling kan worden gecontroleerd door de serumspiegels van testosteron en prostaatspecifiek antigeen te meten.

Langdurige androgeendeprivatie, hetzij door bilaterale orchidectomie of door toediening van GnRH-analogen, wordt geassocieerd met een verhoogd risico op botverlies en kan leiden tot osteoporose en een verhoogd risico op botfracturen.

Androgeendeprivatie therapie kan het QT interval verlengen.

Bij patiënten met een geschiedenis van of risico op QT verlenging en bij patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen gebruiken die het QT interval mogelijk kunnen verlengen (zie rubriek 4.5) dient de arts de risico-batenanalyse inclusief het potentieel voor Torsade de pointes te beoordelen voor start met Pamorelin 22,5 mg.

Bovendien is er uit epidemiologische gegevens opgemerkt dat er bij patiënten metabole veranderingen kunnen optreden (bijvoorbeeld glucose-intolerantie, leververvetting) of een verhoogd risico op hart- en vaatziekten tijdens androgeendeprivatie therapie. Echter, prospectieve gegevens bevestigen het verband tussen behandeling met GnRH-analogen en een toename van de cardiovasculaire mortaliteit niet. Patiënten met een hoog risico op metabolische of hart- en vaatziekten moeten zorgvuldig worden beoordeeld alvorens te beginnen met de behandeling en dienen adequaat gecontroleerd te worden tijdens androgeendeprivatie therapie.

De toediening van triptoreline in therapeutische doses leidt tot een suppressie van het hypofysair gonadaal systeem. De normale functie herstelt meestal na het staken van de behandeling. De diagnostische testen van de hypofysaire gonadale functie, die uitgevoerd worden tijdens de behandeling en na het staken van de behandeling met GnRH-analogen, kunnen hierdoor misleidend zijn.

Als gevolg van androgeendeprivatie kan behandeling met GnRH-analogen het risico op anemie verhogen. Dit risico moet worden beoordeeld bij behandelde patiënten en op passende wijze worden opgevolgd.

#### Pediatrische patiënten

##### **Vroegrijpe puberteit**

De behandeling van kinderen met progressieve hersentumoren moet volgen op een zorgvuldige individuele beoordeling van de risico's en voordelen.

Pseudo-vroegrijpe puberteit (gonadale tumor, bijniertumor of hyperplasie) en gonadotropine-onafhankelijke vroegrijpe puberteit (testiculaire toxicose, familiale Leydig cel hyperplasie) dient te worden uitgesloten.

Bij meisjes kan initiële ovariële stimulatie bij aanvang van de behandeling, gevolgd door de behandeling geïnduceerde oestrogeen terugtrekking, in de eerste maand leiden tot vaginale bloeding met lichte of matige intensiteit.

De therapie is een langdurige behandeling, individueel aangepast. Pamorelin 22,5 mg moet zo nauwkeurig mogelijk worden toegediend in reguliere 6 maandelijke termijnen. Een uitzonderlijk geval van vertraging van de injectie van een paar dagen ( $169 \pm 3$  dagen) beïnvloedt de resultaten van de behandeling niet.

Na stopzetting van de behandeling zal de ontwikkeling van puberteitskenmerken optreden.

Informatie met betrekking tot de toekomstige vruchtbaarheid is nog steeds beperkt, maar de toekomstige reproductieve functie en de vruchtbaarheid lijkt niet te worden beïnvloed door GnRH-behandeling. Bij de meeste meisjes zal regelmatige menstruatie gemiddeld een jaar na het beëindigen van de therapie beginnen.

Tijdens behandeling van centrale vroegrijpe puberteit met GnRH-agonisten kan de botmineraaldichtheid afnemen door de te verwachte effecten van oestrogeenonderdrukking. Na het staken van de behandeling blijft de daarop volgende botmassatoename bewaard en de piekbotmassa in de late adolescentie lijkt niet door de behandeling beïnvloed te worden.

Na staken van de behandeling met een GnRH-agonist kan wel het loslaten van de epifyse van het dijbeen worden gezien. De vermoedelijke theorie is dat de lage concentraties oestrogeen tijdens behandeling met GnRH-agonisten de epifysaire schijf verzwakken. De toename in groeisnelheid na staken van de behandeling leidt tot een verminderde afschuifkracht die nodig is voor de verplaatsing van de epifyse.

Idiopathische intracranieële hypertensie (pseudotumor cerebri) werd gemeld bij pediatrische patiënten die met triptoreline behandeld worden. Patiënten moeten worden gewaarschuwd voor tekenen en symptomen van idiopathische intracranieële hypertensie, waaronder ernstige of terugkerende hoofdpijn, visusstoornissen en tinnitus. Indien idiopathische intracranieële hypertensie optreedt, moet stopzetting van de behandeling met triptoreline worden overwogen.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Wanneer triptoreline tegelijkertijd wordt toegediend met geneesmiddelen die de afgifte van gonadotrofinen door de hypofyse beïnvloeden, is voorzichtigheid vereist, en is het aan te raden toezicht te houden op de hormonale status van de patiënt.

Aangezien androgeendeprivatie behandeling het QT interval kan verlengen, moet het gelijktijdig gebruik van Pamorelin 22,5 mg met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen of geneesmiddelen die Torsade de pointes kunnen induceren, zoals klasse IA (bijvoorbeeld kinidine, disopyramide) of klasse III (bijvoorbeeld amiodaron, sotalol, dofetilide, ibutilide) antiaritmische geneesmiddelen, methadon, moxifloxacin, antipsychotica, etc, zorgvuldig geëvalueerd worden (zie rubriek 4.4).

#### Pediatrische patiënten

Interactiestudies zijn alleen bij volwassenen uitgevoerd.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Zwangerschap

Pamorelin 22,5 mg is geïndiceerd voor volwassen mannen en kinderen. Er zijn zeer beperkte gegevens over het gebruik van triptoreline bij zwangere vrouwen. Pamorelin 22,5 mg is niet geïndiceerd voor gebruik bij vrouwen.

Er dient te worden bevestigd dat de patiënt niet zwanger is voor het voorschrijven van Pamorelin 22,5 mg.

Triptoreline mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap omdat gelijktijdig gebruik van GnRH-agonisten wordt geassocieerd met een theoretisch risico van abortus of foetale afwijkingen. Voorafgaand aan de behandeling moeten potentieel vruchtbare vrouwen zorgvuldig onderzocht worden om zwangerschap uit te sluiten. Niet-hormonale anticonceptiemethoden moeten worden gebruikt tijdens de behandeling totdat de menstruatie terugkeert.

Studies bij dieren hebben effecten aangetoond op reproductieve parameters (zie rubriek 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek).

### Borstvoeding

Pamorelin 22,5 mg is niet geïndiceerd bij vrouwen die borstvoeding geven.

## **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Er zijn geen studies uitgevoerd naar de effecten op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Echter, de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen kunnen verstoord worden indien de patiënt duizeligheid, slaperigheid en een verstoord zicht ervaart, wat mogelijke bijwerkingen van de behandeling of gevolgen van de onderliggende aandoening zijn.

## **4.8 Bijwerkingen**

### Algemene verdraagzaamheid in mannen

Als gevolg van het feit dat patiënten die lijden aan lokaal gevorderde of gemetastaseerde hormoonafhankelijke prostaatacarcinoom in het algemeen op leeftijd zijn en andere ziekten hebben die vaak voorkomen in deze populatie van ouderen, rapporteerde meer dan 90% van de patiënten die geïnccludeerd zijn in de klinische studies bijwerkingen, en vaak was het moeilijk om het causaal verband te evalueren. Zoals bij behandeling met andere GnRH-agonisten of na chirurgische castratie, waren de meest frequente en aan de behandeling met triptoreline gerelateerde bijwerkingen toe te schrijven aan verwachte farmacologische effecten. Deze effecten omvatten opvliegers en een verminderd libido.

Met uitzondering van immuno-allergische reacties (zelden) en reacties op de injectieplaats (< 5%), is van alle bijwerkingen bekend dat ze gerelateerd zijn aan veranderingen van de testosteronspiegel.

De volgende bijwerkingen, waarvan aangenomen wordt dat ze op zijn minst mogelijk gerelateerd zijn aan de behandeling met triptoreline, zijn gerapporteerd. Van de meeste van deze gevallen is bekend dat ze gerelateerd zijn aan biochemische of chirurgische castratie.

De frequentie van de bijwerkingen wordt als volgt geklassificeerd: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$ , < 1/10); soms ( $\geq 1/1.000$ , < 1/100); zelden ( $\geq 1/10.000$ , < 1/1.000); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

<i>Systeem/orgaan- klassen</i>	<b>Zeer vaak</b>	<b>Vaak</b>	<b>Soms</b>	<b>Zelden</b>	<b>Aanvullend uit post-marketing- onderzoek frequentie niet bekend</b>
<i>Bloed- en lymfestelsel- aandoeningen</i>			Trombocytose		Anemie
<i>Hartaandoening</i>			Hartkloppingen		QT verlenging* (zie rubriek 4.4 en 4.5)
<i>Evenwichts- orgaan- en ooraandoeningen</i>			Tinnitus Vertigo		
<i>Endocriene aandoeningen</i>					Hypofysaire apoplexie**
<i>Oog- aandoeningen</i>			Visuele beperking	Abnormaal gevoel in het oog Visuele verstoring	
<i>Maagdarmsstelsel aandoeningen</i>		Droge mond Misselijkheid	Abdominale pijn Constipatie Diarree Braken	Abdominale distensie Dysgeusie Flatulentie	
<i>Algemene aandoeningen en toedienings- plaatsstoornissen</i>	<i>Asthenie</i>	Reactie op de injectieplaats (met inbegrip van erytheem op de injectieplaats, ontsteking en pijn) Oedeem	Lethargie Perifeer oedeem Pijn Rillingen Slaperigheid	Pijn op de borst Moeite met staan Griepachtige ziekte Pyrexie	Malaise
<i>Immuunsysteem- aandoeningen</i>		Hypersensitiviteit		Anafylactische reactie	Anafylactische shock
<i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i>				Nasofaryngitis	

<i>Systeem/orgaan- klassen</i>	<b>Zeer vaak</b>	<b>Vaak</b>	<b>Soms</b>	<b>Zelden</b>	<b>Aanvullend uit post-marketing- onderzoek frequentie niet bekend</b>
<i>Onderzoeken</i>		Gewichtstoename	Alanine-aminotransferase verhoogd Aspartaat aminotransferase verhoogd Creatininegehalte in het bloed verhoogd Bloeddruk verhoogd Hoeveelheid ureum in het bloed verhoogd Gamma-glutamyl transferase verhoogd Gewichtsverlies	Verhoogde hoeveelheid alkalische fosfatase in het bloed	
<i>Voedings- en stofwisselings- stoornissen</i>			Anorexie Diabetes mellitus Jicht Hyperlipidemie Toegenomen eetlust		
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefsel- aandoeningen</i>	Rugpijn	Pijn aan het skeletspierstelsel Pijn in een extremiteit	Artralgie Botpijn Spierkramp Spierzwakte Myalgie	Gewrichtsstijfheid Gewrichtszwelling Stijfheid van het skeletspierstelsel Osteoartritis	
<i>Zenuwstelsel- aandoeningen</i>	Paresthesie in de onderste ledematen	Duizeligheid Hoofdpijn	Paresthesie	Geheugenstoornissen	
<i>Psychische stoornissen</i>	Verlaagd libido	Verlies van libido Depressie* Stemmingswisselingen*	Slapeloosheid Prikkelbaarheid	Verwardheidstoestand Verminderde activiteit Euforie	Angst
<i>Nier- en urine- aandoeningen</i>			Nocturia Urineretentie		Urine incontinentie

<i>Systeem/orgaan- klassen</i>	<b>Zeer vaak</b>	<b>Vaak</b>	<b>Soms</b>	<b>Zelden</b>	<b>Aanvullend uit post-marketing- onderzoek frequentie niet bekend</b>
<i>Voortplantings- stelsel- en borst- aandoeningen</i>	Erectiele disfunctie (met inbegrip van niet kunnen ejaculeren en ejaculatie stoornis)	Bekkenpijn	Gynaecomastie Borstpijn Testiculaire atrofie Testiculaire pijn		
<i>Ademhalings- stelsel-, borstkas- en mediastinum- aandoeningen</i>			Dyspneu Epistaxis	Orthopneu	
<i>Huid- en onderhuid- aandoeningen</i>	Hyperhidrosis		Acne Alopecia Erythema Pruritus Huiduitslag Urticaria	Blaren Purpura	Angioneurotisch oedeem
<i>Bloedvat- aandoeningen</i>	Opvliegers	Hypertensie		Hypotensie	

\* Deze frequentie is gebaseerd op de klasse-effect frequenties algemeen geldend voor alle GnRH agonisten

\*\* Gerapporteerd na initiële toediening bij patiënten met een hypofysair adenoom

Triptoreline veroorzaakt een voorbijgaande stijging van de circulerende testosteronspiegels in de eerste week na de eerste injectie van de formulering met verlengde afgifte. Bij deze initiële stijging van de circulerende testosteronspiegels kan een klein percentage patiënten ( $\leq 5\%$ ) een tijdelijke verergering van de verschijnselen en symptomen van hun prostaatcancer ondervinden (flare-up), gewoonlijk uit dit zich als een verergering van urinaire symptomen ( $< 2\%$ ) en metastatische pijn (5%), wat symptomatisch behandeld kan worden. Deze symptomen zijn voorbijgaand van aard en verdwijnen gewoonlijk binnen één tot twee weken.

Er zijn geïsoleerde gevallen van verergering van de ziektesymptomen, hetzij urinewegobstructie of compressie van de ruggenmerg door metastasen, waargenomen. Daarom dienen patiënten met metastatische wervelletsels en/of obstructie van de hogere of lagere urinewegen nauwkeurig te worden geobserveerd gedurende de eerste weken van de behandeling (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

Het gebruik van GnRH agonisten om prostaatcarcinoom te behandelen kan gepaard gaan met een toegenomen botverlies en leiden tot osteoporose en verhoging van het risico van botfracturen. Het kan ook leiden tot een verkeerde diagnose van botmetastasen.

Patiënten die langetermijnbehandeling met GnRH analogen in combinatie met radiotherapie ontvangen, kunnen meer bijwerkingen krijgen, voornamelijk gastro-intestinaal en gerelateerd aan radiotherapie.



Algemene verdraagzaamheid in kinderen (zie rubriek 4.4)

De frequentie van de bijwerkingen wordt als volgt geklassificeerd: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

<b>Systeem/orgaan- klassen</b>	<b>Zeer vaak</b>	<b>Vaak</b>	<b>Soms</b>	<b>Aanvullend uit post-marketing- onderzoek Frequentie niet bekend</b>
<i>Oog- aandoeningen</i>			Visuele beperking	Visuele verstoring
<i>Maagdarmstels elaandoeningen</i>		Abdominale pijn	Braken Obstipatie Misselijkheid	
<i>Algemene aandoeningen en toedienings- plaatsstoornisse n</i>		Reactie op de injectieplaats (met inbegrip van erytheem op de injectieplaats, ontsteking en pijn)	Malaise	
<i>Immuunsysteem -aandoeningen</i>		Hypersensitiviteit		Anafylactische shock
<i>Onderzoeken</i>		Gewichtstoename		Bloeddruk verhoogd Bloed prolactine verhoogd
<i>Voedings- en stofwisselings- stoornissen</i>			Zwaarlijvigheid	
<i>Skeletspierstels el- en bindweefsel- aandoeningen</i>			Nekpijn	Myalgie
<i>Zenuwstelsel- aandoeningen</i>		Hoofdpijn		Idiopathische intracranieële hypertensie (pseudotumor cerebri) (zie rubriek 4.4) Convulsies*
<i>Psychische stoornissen</i>			Stemming veranderd	Affectie labiliteit Depressie Zenuwachtigheid
<i>Voortplantings- stelsel- en borst- aandoeningen</i>	Vaginale bloeding (inclusief vaginale hemorragie, onttrekkingsblo eding, baarmoederlijke bloeding, vaginale		Borstpijn	

<i>Systeem/orgaan- klassen</i>	<b>Zeer vaak</b>	<b>Vaak</b>	<b>Soms</b>	<b>Aanvullend uit post-marketing- onderzoek Frequentie niet bekend</b>
	afscheiding, vaginale bloeding inclusief spotting)			
<i>Ademhalings- stelsel-, borstkas- en mediastinum- aandoeningen</i>			Epistaxis	
<i>Huid- en onderhuid- aandoeningen</i>		Acne	Pruritus Huiduitslag Urticaria	Angioneurotisch oedeem
<i>Bloedvat- aandoeningen</i>		Opvliegers		Hypertensie

\* Tijdens post-marketing ervaring werden convulsies gemeld bij patiënten behandeld met GnRH analogen, waaronder triptoreline.

#### Algemeen

Er is een verhoogd aantal lymfocyten gerapporteerd bij patiënten die behandeld werden met GnRH-analogen. Deze secundaire lymfocytose houdt blijkbaar verband met de GnRH-geïnduceerde castratie en lijkt erop te wijzen dat geslachtshormonen betrokken zijn bij de involutie van de thymus.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden.

#### **Nederland**

Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

### **4.9 Overdosering**

De farmaceutische eigenschappen van Pamorelin 22,5 mg en zijn toedieningswijze maken een accidentele of opzettelijke overdosering niet waarschijnlijk. Er is geen ervaring met overdosering bij de mens. Studies bij dieren suggereren dat hogere doses van Pamorelin 22,5 mg geen andere effecten zullen geven dan de verwachte therapeutische effecten op de spiegels van de geslachtshormonen en op de reproductieve tractus. In geval van overdosering, is een symptomatische behandeling geïndiceerd.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Hormonen en aanverwante stoffen, gonadotrofine releasing hormoon analogen.

ATC code: L02AE04

### Werkingsmechanisme en farmacodynamische effecten

Triptoreline, een GnRH-agonist, werkt als een krachtige inhibitor van de gonadotrofine secretie als het continu en in therapeutische doses wordt toegediend. Studies bij dieren en bij de mens tonen aan dat er na toediening van triptoreline een initiële en voorbijgaande stijging is van de circulerende spiegels van luteïniserend hormoon (LH), follikelstimulerend hormoon (FSH), testosteron in mannen en oestradiol in vrouwen.

Echter, een chronische en continue toediening van triptoreline leidt tot een verlaagde secretie van LH en FSH en tot onderdrukking van de testiculaire en ovariële steroïdogenese.

### Bij mannen met prostaatkanker:

Ongeveer 2 tot 4 weken na het begin van de behandeling dalen de serumtestosteronspiegels tot waarden die normaal waargenomen worden bij mannen na chirurgische castratie. Pamorelin 22,5 mg is ontworpen om 22,5 mg triptoreline af te geven over een periode van 6 maanden. Zodra na de eerste maand het castratieniveau van testosteron is bereikt, blijft het serumtestosteronniveau gehandhaafd zolang de patiënten hun injectie elke vierentwintig weken ontvangen.

Dit leidt tot een atrofie van de secundaire geslachtsorganen. Deze effecten zijn gewoonlijk reversibel na stopzetting van het geneesmiddel. De effectiviteit van de behandeling kan worden gevolgd door de serumtestosteronspiegels en prostaat specifiek antigeen (PSA) te meten. In klinische studies werd een 97% mediane relatieve reductie in PSA op maand 6 aangetoond voor Pamorelin 22,5 mg.

Toediening bij dieren, resulteerde in inhibitie van de groei van sommige hormoongevoelige prostaattumoren in experimentele modellen.

### Klinische werkzaamheid en veiligheid bij prostaatkanker

De toediening van Pamorelin 22,5 mg aan patiënten met gevorderde prostaatkanker als een intramusculaire injectie van in totaal 2 doses (12 maanden) leidde tot castratieniveau van testosteron bij 97,5% van de patiënten na 4 weken. Tevens bleef het castratieniveau bij 93,0% van de patiënten gehandhaafd van maand 2 tot en met maand 12 van de behandeling.

Een aantal gerandomiseerde langetermijn klinische onderzoeken leveren bewijs voor het voordeel van androgeendepriatietherapie (ADT) in combinatie met radiotherapie (RT) bij patiënten met lokaal gevorderde prostaatcarcinoom vergeleken met alleen RT (RTOG 85-31, RTOG 86-10, EORTC 22863, D'Amico *et al.*, JAMA, 2008).

In een fase III gerandomiseerd klinisch onderzoek (EORTC 22961) met 970 patiënten met lokaal gevorderde prostaatkanker (voornamelijk T2c-T4 met enkele T1c tot met T2b patiënten met pathologische regionale lymfeklierandoeningen) werden 483 patiënten toegewezen aan kortdurende androgeensuppressie (6 maanden) in combinatie met radiotherapie en 487 patiënten aan langdurige therapie (3 jaar). Met een non-inferioriteitsanalyse werd de kortdurende met de langdurige hormonale behandeling met LHRH agonisten, voornamelijk triptoreline (62,2%) of gosereline (30,1%), gelijktijdig met en volgend op radiotherapie vergeleken.

Uiteindelijk was de totale mortaliteit na 5 jaar in de groepen van “kortdurende hormonale behandeling” en “langdurige hormonale behandeling” respectievelijk 19,0% en 15,2%, met een relatief risico van 1,42 (bovengrens eenzijdig 95,71% CI = 1,79; of tweezijdig 95,71% CI = [1,09; 1,85], p = 0,65 voor non-inferioriteit en p = 0,0082 voor post-hoc test van verschillen tussen behandelgroepen). De 5-jaar mortaliteit specifiek gerelateerd aan prostaatcarcinoom in de groepen van “kortdurende hormonale behandeling” en “langdurige hormonale behandeling” was respectievelijk 4,78% en 3,2%, met een relatief risico van 1,71 (95% CI = [1,14 tot 2,57], p = 0,002).

De gemiddelde kwaliteit van leven, bepaald met QLQ-C30, verschilde niet significant tussen beide groepen (P=0,37).

Het bewijs voor de indicatie van hoog-risico gelokaliseerde prostaatcarcinoom is gebaseerd op gepubliceerde onderzoeken van radiotherapie gecombineerd met GnRH-analogen. Klinische data van vijf gepubliceerde onderzoeken zijn geanalyseerd (EORTC 22863, RTOG 85-31, RTOG 92-02, RTOG 86-10, and D'Amico *et al.*, JAMA, 2008), welke allemaal een voordeel lieten zien bij de combinatie van GnRH-analogen met radiotherapie. Een duidelijk onderscheid tussen de respectievelijke

onderzoekspopulaties voor de indicaties lokaal gevorderde prostaatkarcinoom en hoog-risico gelokaliseerde prostaatkarcinoom kon niet worden vastgesteld in de gepubliceerde onderzoeken.

Bij patiënten met gemetastaseerde castratie-resistente prostaatkanker hebben klinische studies het positieve effect aangetoond van de toevoeging van abirateronacetaat, een androgene biosyntheseremmer, of van enzalutamide, een remmer van de androgeenreceptor, aan GnRH-analogen, zoals triptoreline.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid in kinderen met vroegrijpe puberteit

In een niet-vergelijkend klinisch onderzoek werden 44 kinderen met centrale vroegrijpe puberteit (39 meisjes en 5 jongens) behandeld met in totaal twee intramusculaire injecties van Pamorelin 22,5 mg gedurende 12 maanden (48 weken). Onderdrukking van gestimuleerde LH concentraties tot prepuberaal niveau werd in 95,5% van de patiënten bereikt in maand 3, en 93,2% en 97,7% van de patiënten in maand 6 en 12, respectievelijk.

Het gevolg is een regressie of stabilisatie van secundaire geslachtskenmerken en vertraging van versnelde botleeftijd en groei.

Bij meisjes kan initiële ovariële stimulatie bij aanvang van de behandeling, gevolgd door de behandeling veroorzaakte oestrogeen terugtrekking, in de eerste maand leiden tot vaginale bloeding van lichte of matige intensiteit.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Absorptie:

Na een enkelvoudige intramusculaire injectie van Pamorelin 22,5 mg bij patiënten met prostaatkanker, bedroeg de  $t_{max}$  3 (2-12) uur en de  $C_{max}$  (0-169 dagen) 40,0 (22,2-76,8) ng/ml. In kinderen met vroegrijpe puberteit was  $t_{max}$  4 (2-8) uur en was  $C_{max}$  (0-169 dagen) 39,9 (19,1-107,0) ng/ml.

Er was geen accumulatie van triptoreline gedurende 12 maanden behandeling.

### Distributie:

De resultaten van het farmacokinetisch onderzoek uitgevoerd bij gezonde mannen wijzen erop dat triptoreline, na een intraveneuze bolusinjectie, wordt verdeeld en geëlimineerd volgens een 3-compartiment model en dat de overeenstemmende halfwaardetijden ongeveer 6 minuten, 45 minuten en 3 uur bedragen.

Het distributievolume bij steady state van triptoreline na intraveneuze toediening van 0,5 mg triptoreline acetaat bedraagt ongeveer 30 liter bij gezonde mannelijke vrijwilligers. Aangezien er geen aanwijzingen zijn dat triptoreline zich bij klinisch relevante concentraties bindt aan plasma-eiwitten, zijn geneesmiddeleninteracties, die verdringing van de bindingsplaatsen betreffen, niet waarschijnlijk.

### Biotransformatie:

De metabolieten van triptoreline zijn niet bepaald bij de mens. Echter, farmacokinetische gegevens bij de mens suggereren dat de C-terminale fragmenten, die geproduceerd worden door weefseldegradatie, òf volledig gedegradieerd worden in de weefsels òf snel verder gedegradieerd worden in het plasma, òf verwijderd worden door de nieren.

### Eliminatie:

Triptoreline wordt zowel door de lever als de nieren geëlimineerd. Na intraveneuze toediening van 0,5 mg triptoreline aan gezonde mannelijke vrijwilligers, werd 42% van de dosis uitgescheiden in de urine als intact triptoreline; dit percentage steeg tot 62% bij mannen met leverinsufficiëntie. Aangezien de creatinineklaring ( $Cl_{creat}$ ) bij gezonde vrijwilligers 150 ml/min bedraagt en slechts 90 ml/min bij personen met leverinsufficiëntie, wijst dit erop dat eliminatie van triptoreline voornamelijk plaatsvindt in de lever. Bij deze gezonde vrijwilligers was de werkelijke terminale halfwaardetijd van triptoreline 2,8 uur en de totale klaring van triptoreline 212 ml/min; de laatste parameter is afhankelijk van een combinatie van de eliminatie door de lever en de nieren.

Overige bijzondere populaties:

Na intraveneuze toediening van 0,5 mg triptoreline aan personen met een matige nierinsufficiëntie ( $Cl_{\text{creat}}$  40 ml/min), bedroeg de eliminatiehalfwaardetijd van triptoreline 6,7 uur, 7,81 uur bij personen met ernstige nierinsufficiëntie ( $Cl_{\text{creat}}$  8,9 ml/min) en 7,65 uur bij patiënten met leverinsufficiëntie ( $Cl_{\text{creat}}$  89,9 ml/min).

De effecten van de leeftijd en het ras op de farmacokinetiek van triptoreline zijn niet systematisch bestudeerd. Echter, de farmacokinetische gegevens verkregen bij jonge mannelijke vrijwilligers van 20 tot 22 jaar met een verhoogde creatinineklaring (ongeveer 150 ml/min) wezen erop dat triptoreline tweemaal zo snel geëlimineerd werd bij de jonge populatie. Dit houdt verband met het feit dat de klaring van triptoreline gecorreleerd is met de totale creatinineklaring, die, zoals bekend, afneemt met de leeftijd.

Omdat triptoreline een grote veiligheidsmarge heeft en aangezien Pamorelin 22,5 mg een formulering is met verlengde afgifte, is er geen dosisaanpassing vereist bij patiënten met nier- of leverinsufficiëntie.

Farmacokinetisch/farmacodynamisch verband

De farmacokinetische-farmacodynamische relatie van triptoreline is niet eenvoudig te evalueren aangezien deze niet-lineair en tijdsafhankelijk is. Na een acute toediening bij personen die dit middel voor de eerste keer gebruiken induceert triptoreline een dosisafhankelijke toename van de LH en FSH respons.

Als het toegediend wordt als een formulering met verlengde afgifte, stimuleert triptoreline de LH en FSH secretie gedurende de eerste dagen na toediening van de dosis, en hierdoor ook de testosteronsecretie. Zoals bleek uit de resultaten van verschillende bio-equivalentiestudies, wordt de maximale stijging van testosteron bereikt na ongeveer 4 dagen met een equivalente  $C_{\text{max}}$  die onafhankelijk is van de afgiftesnelheid van triptoreline. Deze initiële respons blijft niet behouden ondanks de continue blootstelling aan triptoreline en wordt gevolgd door een progressieve en vergelijkbare daling van de testosteronspiegels. Ook in dit geval kan de mate van blootstelling aan triptoreline duidelijk variëren zonder dat dit het globale effect op de serumtestosteronspiegels beïnvloedt.

### **5.3 Gegevens uit preklinisch veiligheidsonderzoek**

De toxiciteit van triptoreline op extragenitale organen is laag.

De waargenomen effecten hielden hoofdzakelijk verband met een intensivering van de farmacologische effecten van triptoreline.

In chronische toxiciteitsstudies met klinisch relevante doses induceerde triptoreline macro- en microscopische veranderingen in de voortplantingsorganen van mannelijke ratten, honden en apen. Er werd aangenomen dat deze veranderingen een reactie waren op de suppressie van de gonadale functie als gevolg van de farmacologische activiteit van de stof. De veranderingen waren gedeeltelijk reversibel tijdens het herstel. Na subcutane toediening van 10 µg/kg aan ratten op dag 6 tot 15 van de dracht leidde triptoreline niet tot embryotoxische, teratogene of andere effecten op de ontwikkeling van het nageslacht (F1 generatie) of hun voortplantingsvermogen. In een dosis van 100 µg/kg werden een afname van de gewichtstoename van de moeder en een verhoogd aantal resorpties waargenomen.

Triptoreline is niet mutageen *in vitro* of *in vivo*. Bij muizen is er geen oncogenetisch effect aangetoond met triptoreline in doses tot 6000 µg/kg na 18 maanden behandeling. Een carcinogeniciteitsstudie bij ratten gedurende 23 maanden toonde een incidentie van bijna 100% van benigne hypofysetumoren bij elk dosisniveau, leidend tot prematuur overlijden. De verhoogde incidentie van hypofysetumoren bij ratten is een vaak voorkomend effect dat in verband wordt gebracht met een behandeling met GnRH-agonisten. De klinische relevantie hiervan is onbekend.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Poeder:

poly (d,l-lactide coglycolide)  
mannitol  
natriumcarmellose  
polysorbaat 80

Oplosmiddel:

water voor injecties

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

In verband met het ontbreken van onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

### **6.3 Houdbaarheid**

4 jaar.

Onmiddellijk gebruiken na reconstitutie.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient de gebruiksklare suspensie voor injectie onmiddellijk te worden gebruikt. Indien het gereconstitueerde product niet direct wordt gebruikt, is de toediener verantwoordelijk voor de gehanteerde gebruikstermijn en conditie voor toediening. Normaliter dient de termijn in dit laatste geval niet langer te zijn dan 24 uur, bij 2-8°C.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 25°C.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Flacon met poeder: transparant, lichtbruine injectieflacon (type I glas) van 6 ml met septum, bromobutyl stop en aluminium dop voorzien van een donkergroene ‘flip-off’ dop.

Ampul met oplosmiddel: transparante, kleurloze ampul (type I glas) met 2 ml steriel oplosmiddel voor suspensie.

Elke doos bevat:

1 injectieflacon, 1 ampul en 1 blisterverpakking, welke 1 injectiespuit en 2 injectienaalden bevat.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

De suspensie voor injectie dient te worden bereid met behulp van een aseptische techniek en enkel met gebruik van het bijgeleverde oplosmiddel.

De hieronder en in de bijsluiter vermelde instructies voor reconstitutie dienen strikt te worden opgevolgd.

Het oplosmiddel dient met behulp van de reconstitutiernaald (20 G, zonder beveiliging) in de bijgeleverde injectiespuit te worden opgetrokken en naar de injectieflacon met poeder te worden overgebracht. De suspensie dient gereconstitueerd te worden door de injectieflacon zachtjes van links naar rechts te zwenken tot er een homogene, melkachtige suspensie is gevormd. Keer de injectieflacon niet om.

Het is belangrijk te controleren of alle poeder is gesuspenseerd in de injectieflacon. De verkregen suspensie wordt dan weer in de injectiespuit opgetrokken, zonder de injectieflacon om te keren. De injectienaald dient te worden verwisseld en de suspensie dient onmiddellijk in de bilspier te worden geïnjecteerd met de naald voor injectie (20 G, met veiligheidsvoorziening).

Aangezien het product een suspensie is, dient de injectie na reconstitutie onmiddellijk toegediend te worden om neerslaan te voorkomen.

Alleen voor eenmalig gebruik.

Gebruikte naalden, ongebruikte oplossing of ander afvalmateriaal dienen te worden vernietigd in overeenstemming met lokale voorschriften.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

**7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

IPSEN FARMACEUTICA B.V.  
Taurusavenue 33b  
2132 LS Hoofddorp  
Nederland

**8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

RVG 103585

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 3 november 2009

Datum van laatste verlenging: 17 april 2019

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubriek 4.4 en 4.8: 9 januari 2025.