

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Pamorelin 11,25 mg, poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie, met verlengde afgifte.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat triptorelinepamoaat overeenkomend met 11,25 mg triptoreline.

Na reconstitutie met 2 ml oplosmiddel bevat 1 ml gereconstrueerde suspensie 5,625 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 11,25 mg is geïndiceerd voor de behandeling van lokaal gevorderde of gemetastaseerde hormoonafhankelijke prostaatcarcinoom.

Pamorelin 11,25 mg is geïndiceerd bij de behandeling van hoog-risico gelokaliseerde of lokaal gevorderde hormoonafhankelijke prostaatcarcinoom in combinatie met radiotherapie. Zie rubriek 5.1.

4.2. Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosis van Pamorelin 11,25 mg is 11,25 mg triptoreline (1 injectieflacon), toegediend elke drie maanden (twaalf weken) als een enkelvoudige intramusculaire injectie.

Bij hoog-risico gelokaliseerde of 'lokaal gevorderde hormoonafhankelijke prostaatcarcinoom 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 androgeen deprivatie therapie, aanbevolen door medische richtlijnen voor patiënten met hoog-risico gelokaliseerde of lokaal gevorderde prostaatcarcinoom die radiotherapie ontvangen, is 2-3 jaar.

Bij patiënten met gemetastaseerde castratie-resistente prostaatcarcinoom 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.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Pamorelin 11,25 mg zijn niet geëvalueerd bij pasgeborenen, zuigelingen, kinderen en adolescenten. Pamorelin 11,25 mg is daarom niet geïndiceerd voor gebruik

bij deze populaties.

Wijze van toediening

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

Te nemen voorzorgen voorafgaand aan gebruik of toediening van het geneesmiddel

Aangezien Pamorelin 11,25 mg een suspensie is van microgranules, moet een onachtzame intravasculaire injectie absoluut vermeden worden.

Pamorelin 11,25 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).

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.

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 castratiespiegels van testosteron bereikt zijn aan het eind van de eerste maand, blijven serumtestosteronspiegels gehandhaafd zolang de patiënten om de drie maanden (twaalf weken) hun injectie krijgen.

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

Langdurige androgeen deprivatie, 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.

Androgeen deprivatie 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-baten profiel inclusief het potentieel voor Torsades de pointes te beoordelen voor start met Pamorelin 11,25 mg.

Bovendien is er uit epidemiologische gegevens opgemerkt dat er bij patiënten metabole veranderingen kunnen optreden (bijvoorbeeld glucose-intolerantie), of een verhoogd risico op hart- en vaatziekten tijdens androgeen deprivatie 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 de androgeen deprivatie therapie.

Voorzichtigheid is vereist met intramusculaire injectie bij patiënten die behandeld worden met anticoagulantia, vanwege het potentiële risico van hematomen op de injectieplaats.

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.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol (23 mg) natrium per dosis en is dus nagenoeg 'natriumvrij'.

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 androgeen deprivatie behandeling het QT interval kan verlengen, moet het gelijktijdig gebruik van Pamorelin 11,25 mg met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen of geneesmiddelen die Torsades 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).

Pediatrie patiënten

Interactiestudies zijn alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Pamorelin 11,25 mg is niet geïndiceerd voor gebruik bij vrouwen.

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

4.7. Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van 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

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>	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Aanvullend uit post-marketing- onderzoek (frequentie niet bekend)
<i>Bloed- en lymfestelsel- aandoeningen</i>			Trombocytose		
<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>	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Aanvullend uit post-marketing- onderzoek (frequentie niet bekend)
<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 Hyperlipedemie Toegenomen eetlust		
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefsel- aandoeningen</i>	Rugpijn	Pijn aan het skeletspierstelsel Pijn in een extremiteit	Artralgie Botpijn Spierkramp Spierzwakte Myalgie	Gewrichts- stijfheid Gewrichts- zwellings 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	Verwardheids- toestand Verminderde activiteit Euforie	Angst
<i>Nier- en urineweg aandoeningen</i>			Nocturia Urineretentie		Urine incontinentie

<i>Systeem/orgaan- klassen</i>	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Aanvullend uit post-marketing- onderzoek (frequentie niet bekend)
<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 het risico van botfracturen verhogen. Het kan ook leiden tot een verkeerde diagnose van botmetastasen.

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.

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

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 via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, Website: www.lareb.nl.

4.9. Overdosering

De farmaceutische eigenschappen van Pamorelin 11,25 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 11,25 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:

L02A E04

Werkingsmechanisme en farmacodynamische effecten

Triptoreline, een GnRH agonist, werkt als een krachtige remmer van de gonadotrofine secretie als het continu en in therapeutische doses wordt toegediend. Studies bij mannelijke 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) en testosteron.

Echter, chronische en continue toediening van triptoreline leidt tot een verlaagde secretie van LH en FSH en tot onderdrukking van de testiculaire en ovariële steroïdogeenese. 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. Dit leidt tot een atrofie van de secundaire geslachtsorganen. Deze effecten zijn gewoonlijk reversibel na stopzetting van het gebruik van het geneesmiddel.

Bij dieren leidde de toediening van triptoreline tot een remming van de groei van sommige hormoonevoelige prostaattumoren in experimentele modellen.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De toediening van Pamorelin 11,25 mg aan patiënten met gevorderd prostaatcarcinoom als een intramusculaire injectie van in totaal 3 doses (9 maanden) leidde tot castratiespiegels van testosteron bij 97,6% en 92,5% van de patiënten, die respectievelijk driemaandelijkse en maandelijkse formuleringen kregen, na vier weken en tot het behoud van de castratiespiegels van testosteron vanaf maand 2 tot maand 9 van de behandeling.

Een aantal gerandomiseerde lange-termijn klinische onderzoeken leveren bewijs voor het voordeel van androgeendeprivatietherapie (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 en met T2b patiënten met pathologische regionale lymfeklier-aandoeningen), 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 prostaatcarcinoom en hoog-risico gelokaliseerde prostaatcarcinoom 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.

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na een enkelvoudige intramusculaire injectie van Pamorelin 11,25 mg bij patiënten met prostaatcarcinoom, bedroeg de t_{max} 2 (2-6) uur en de C_{max} (0-85 dagen) 37,1 (22,4-57,4) ng/ml. Er was geen accumulatie van triptoreline gedurende 9 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, of volledig gedegradeerd worden in de weefsels of snel verder gedegradeerd worden in het plasma of 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. De creatinineklaring (Cl_{creat}) bij gezonde vrijwilligers 150 ml/min bedraagt en bij personen met leverinsufficiëntie slechts 90 ml/min, wat erop wijst 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_{creat} 40 ml/min), bedroeg de eliminatiehalfwaardetijd van triptoreline 6,7 uur, 7,81 uur bij personen met ernstige nierinsufficiëntie (Cl_{creat} 8,9 ml/min) en 7,65 uur bij patiënten met leverinsufficiëntie (Cl_{creat} 89,9 ml/min).

De effecten van leeftijd en 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 11,25 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 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_{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 het preklinisch veiligheidsonderzoek

De toxiciteit van triptoreline voor 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 zwangerschap 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, die leidden 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

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

6.3. Houdbaarheid

3 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: transparante, lichtbruine injectieflacon (type I glas) van 6 ml met septum, bromobutyl stop en aluminium dop voorzien van een geelgroene '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, die 1 injectiespuit en 2 injectienaalden bevat.
- 2 injectieflacons, 2 ampullen en 2 blisterverpakkingen, die elk 1 injectiespuit en 2 injectienaalden bevatten.

Mogelijk worden niet alle verpakkingsgrootten in de handel gebracht.

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.

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

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

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

RVG 31138

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28 februari 2005

Datum hernieuwing van de vergunning: 18 maart 2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.8 en 6.5: 25 november 2021