

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Pamorelin 3,75 mg, poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie, met verlengde afgifte.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat triptorelinepamoaat overeenkomend met 3,75 mg triptoreline.

Na reconstitutie met 2 ml oplosmiddel bevat 1 ml gereconstrueerde suspensie 1,875 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

Prostaatkanker

Pamorelin 3,75 mg is geïndiceerd voor de behandeling van lokaal gevorderde of gemetastaseerde hormoonafhankelijke prostaatcarcinoom.

Pamorelin 3,75 mg is geïndiceerd bij de behandeling van hoog-risico gelokaliseerde of lokaal gevorderde hormoonafhankelijke prostaatcarcinoom in combinatie met radiotherapie. Zie rubriek 5.1.

Borstkanker

Als adjuvante behandeling, in combinatie met tamoxifen of een aromataseremmer, van hormoon receptor-positief borstkanker in een vroegtijdig stadium bij vrouwen met een hoog risico op recidief en een bevestigde premenopauzale status na beëindiging van de chemotherapie (zie rubrieken 4.3, 4.4, 4.8 en 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Prostaatkanker

De aanbevolen dosering van Pamorelin 3,75 mg is elke maand (om de 4 weken) 3,75 mg triptoreline (1 injectieflacon) toe te dienen als een enkelvoudige subcutane of 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 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.

Borstkanker

De aanbevolen dosering van Pamorelin 3,75 mg is elke maand (om de 4 weken) 3,75 mg triptoreline (1 injectieflacon) toe te dienen als een intramusculaire injectie in combinatie met tamoxifen of een aromataseremmer.

Triptoreline behandeling moet gestart worden na afronding van de chemotherapie, zodra de premenopauzale status is bevestigd (zie rubriek 4.4).

De behandeling met triptoreline moet minimaal 6-8 weken voor de start van de behandeling met de aromataseremmer ingesteld worden. Er moeten minimaal 2 injecties van triptoreline (met een interval van 4 weken tussen de injecties) toegediend worden voordat de behandeling met de aromataseremmer wordt gestart.

Tijdens de behandeling met een aromataseremmer mag de toediening van triptoreline niet onderbroken worden om een reboundstijging van de circulerende oestrogenspiegels bij premenopauzale vrouwen te voorkomen.

Bij een adjuvante behandeling in combinatie met een andere hormoontherapie is de aanbevolen behandelingsduur maximaal 5 jaar.

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 3,75 mg zijn niet geëvalueerd bij pasgeborenen, zuigelingen, kinderen en adolescenten. Pamorelin 3,75 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 3,75 mg een suspensie is van microgranules, moet een onachtzame intravasculaire injectie absoluut vermeden worden.

Pamorelin 3,75 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).

Zwangerschap en borstvoeding.

Bij borstkanker bij premenopauzale vrouwen: Een behandeling met een aromataseremmer instellen voordat adequate ovariële suppressie met triptoreline is bereikt (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

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.

Prostaatcancer

Initieel veroorzaakt triptoreline, net zoals de andere GnRH agonisten, een voorbijgaande 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 hun maandelijkse injectie (4 weken) 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 mogelijk 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.

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 een GnRH analoog, kunnen hierdoor misleidend zijn.

Pamorelin 3,75 mg bevat minder dan 1 mmol (23 mg) natrium per dosis en is dus nagenoeg 'natriumvrij'.

Bij vrouwen

Voordat Pamorelin wordt voorgeschreven, moet bevestigd worden dat de patiënt niet zwanger is.

Gebruik van GnRH-agonisten veroorzaakt waarschijnlijk een daling van de minerale botdensiteit met gemiddeld 1% per maand tijdens een behandelingsduur van 6 maanden. Elke 10% daling van de minerale botdensiteit gaat gepaard met ongeveer een verdubbeling of verdrievoudiging van het fractuurrisico.

Er zijn geen specifieke gegevens beschikbaar voor patiënten met bewezen osteoporose of met risicofactoren voor osteoporose (bijv. chronisch alcoholmisbruik, roken, langdurige behandeling met geneesmiddelen die de minerale botdensiteit verminderen zoals anticonvulsiva of corticoïden, familiale voorgeschiedenis van osteoporose, ondervoeding zoals anorexia nervosa). Omdat een daling van de minerale botdensiteit bij deze patiënten schadelijker is, moet behandeling met triptoreline individueel overwogen worden en mag enkel opgestart worden als na een zeer zorgvuldig onderzoek de voordelen van behandeling groter blijken dan de risico's. Bijkomende maatregelen moeten overwogen worden om het verlies aan minerale botdensiteit tegen te gaan.

Borstkanker

Om adequate ovariële suppressie bij premenopauzale vrouwen te verzekeren, moet de behandeling met triptoreline gedurende minstens 6-8 weken voor het begin van de behandeling met de aromataseremmer toegediend worden. En de maandelijkse injecties triptoreline moeten toegediend worden volgens schema en zonder onderbreking tijdens de hele duur van de behandeling met de aromataseremmer.

Bij vrouwen die premenopauzaal zijn op het moment van de diagnose van borstkanker en bij wie amenorroe optreedt na de chemotherapie, kunnen de ovaria al dan niet oestrogenen blijven produceren. Ongeacht de menstruele status moet de premenopauzale status bevestigd worden na de chemotherapie en voor de start van triptoreline, op basis van de bloedspiegels van estradiol en follikelstimulerend hormoon (FSH) die gelegen moeten zijn binnen de referentiewaarden voor premenopauzale vrouwen. Dit is om onnodige behandeling met triptoreline te vermijden in geval van chemotherapie-geïnduceerde menopauze. Na de start van triptoreline is het belangrijk om adequate ovariële suppressie (menopauze geïnduceerd door het gonadotrofine-analoog) te bevestigen door seriële evaluaties van circulerend FSH en estradiol, als deze subgroep van vrouwen in aanmerking wordt genomen voor behandeling met een aromataseremmer in overeenstemming met de huidige klinische praktijkrichtlijnen. Bijgevolg moet de ovariële suppressie bevestigd worden door lage FSH- en estradiolspiegels voordat de behandeling met de aromataseremmer wordt gestart. Deze metingen moeten om de 3 maanden herhaald worden tijdens combinatietherapie met triptoreline en een aromataseremmer. Dit wordt gemeten om een reboundstijging van de circulerende oestrogeenspiegels onder invloed van de aromataseremmer, met gevolgen voor de borstkanker, te voorkomen. Het is belangrijk om te weten dat de circulerende FSH-spiegels verlaagd zijn als respons op de ovariële

suppressie geïnduceerd door het gonadotrofine-analoog (geïnduceerde menopauze), in tegenstelling tot de natuurlijke menopauze waarbij de FSH-spiegels verhoogd zijn.

Triptoreline, indien gebruikt als adjuvante behandeling in combinatie met tamoxifen of een aromataseremmer, is geassocieerd met een hoog risico op osteoporose. Een hogere frequentie van osteoporose werd gemeld na gebruik van triptoreline in combinatie met een aromataseremmer dan in combinatie met tamoxifen (39% versus 25%).

De minerale botdensiteit moet geëvalueerd worden voor het begin van de behandeling met triptoreline, in het bijzonder bij vrouwen die meerdere risicofactoren voor osteoporose hebben. Deze patiënten moeten strikt opgevolgd worden en een behandeling voor of preventie van osteoporose moet ingesteld worden indien nodig.

Bij premenopauzale vrouwen met hormoonreceptor-positief borstkanker in een vroegtijdig stadium moet de behandeling met triptoreline in combinatie met tamoxifen of een aromataseremmer gebaseerd zijn op een nauwgezette individuele evaluatie van de risico's en de voordelen.

Patiënten die de behandeling met triptoreline hebben stopgezet, moeten ook de behandeling met de aromataseremmers stoppen binnen 1 maand na de laatste toediening van triptoreline (in geval van een maandelijks toe te dienen formulering).

Wanneer triptoreline wordt gebruikt in combinatie met een aromataseremmer of tamoxifen, is het risico op skeletspierstelsaandoeningen (waaronder gewrichtspijn of skeletspierstelselpijn) ongeveer 89% in combinatie met een aromataseremmer en ongeveer 76% in combinatie met tamoxifen.

Bij gebruik van triptoreline in combinatie met exemestaan of tamoxifen zijn hyperglykemie en diabetes gemeld als gerichte bijwerkingen in een frequentie 'vaak' (zie rubriek 4.8). Bij premenopauzale vrouwen met borstkanker die triptoreline in combinatie met exemestaan of tamoxifen krijgen, moeten de risicofactoren voor diabetes regelmatig gecontroleerd worden door middel van bloedglucosemonitoring. En indien nodig, moet een aangepaste antidiabetische behandeling worden ingesteld, conform de geldende nationale richtlijnen.

In alle behandelingsgroepen van de TEXT- en SOFT-studies trad depressie op bij ongeveer 50% van de patiënten die behandeld werden met triptoreline in combinatie met tamoxifen of exemestaan, maar minder dan 5% van de patiënten had ernstige depressie (graad 3-4). Bijgevolg moeten de patiënten geïnformeerd worden en een aangepaste behandeling krijgen indien symptomen optreden. Patiënten met een bekende depressie of een voorgeschiedenis van depressie moeten nauwgezet opgevolgd worden tijdens de behandeling.

Bijzondere aandacht moet ook besteed worden aan de voorschrijfinformatie van exemestaan en tamoxifen in verband met de relevante veiligheidsinformatie indien ze toegediend worden in combinatie met triptoreline.

Chemotherapie kan tijdelijke amenorroe of een permanent verlies van de ovariële functie induceren als gevolg van cytotoxische schade aan het gonadaal weefsel. Het behoud van de premenopauzale status na voltooiing van de chemotherapie moet bevestigd worden, zoals aanbevolen in de klinische richtlijnen. Dit gebeurt via bepaling van de estradiol- en FSH-spiegels binnen het referentie-interval voor premenopauzale vrouwen.

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 3,75 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

Zwangerschap

Zwangerschap moet uitgesloten worden voordat Pamorelin wordt voorgeschreven.

Triptoreline mag niet gebruikt worden tijdens de zwangerschap omdat gelijktijdig gebruik van GnRH-agonisten gepaard gaat met een theoretisch risico op abortus of foetale afwijkingen. Vóór de start van de behandeling moeten mogelijk vruchtbare vrouwen zorgvuldig onderzocht worden om zwangerschap uit te sluiten. Niet-hormonale contraceptiemethoden moeten toegepast worden tijdens de behandeling, tot de menstruatie wordt hervat.

Borstvoeding

Triptorelin mag niet tijdens de periode van het geven van borstvoeding gebruikt worden.

Vruchtbaarheid

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 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 tolerantie bij mannen

Als gevolg van het feit dat patiënten, die lijden aan lokaal gevorderde of gemetastaseerde hormoonafhankelijke prostaatkarcinoom, 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).

Systeem/orgaan- klassen	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>Oog- aandoeningen</i>			Visuele beperking	Abnormaal gevoel in het oog Visuele verstoring	
<i>Maagdarmstelsel 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	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	Verwardheids- toestand Verminderde activiteit Euforie	Angst
<i>Nier- en urine- 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

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 prostaatkanker 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 prostaatkarcinoom 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.

Drukgevoelige infiltraties op de injectieplaats werden soms gerapporteerd met andere triptorelineproducten na subcutane injectie.

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

Algemene tolerantie bij vrouwen (zie rubriek 4.4)

Op basis van de beschikbare klinische gegevens over vrouwen die behandeld werden met triptoreline buiten het kader van de adjuvante behandeling van borstkanker (korte behandelingsduur van maximaal 6 maanden), is de volgende informatie beschikbaar: als gevolg van de lagere oestrogeenspiegels waren de vaakst gemelde bijwerkingen (verwacht bij $\geq 10\%$ van de vrouwen) hoofdpijn, verminderd libido, slaapstoornissen, stemmingswisselingen, dyspareunie, dysmenorroe, genitale bloeding, ovarieel hyperstimulatiesyndroom, ovariële hypertrofie, bekkenpijn, buikpijn, vulvovaginale droogte, hyperhidrosis, opvliegers.

De volgende bijwerkingen, die beschouwd werden als minstens mogelijk gerelateerd aan de behandeling met triptoreline, werden gemeld. Van de meeste hiervan is bekend dat ze verband houden met biochemische of chirurgische castratie.

De frequentie van de bijwerkingen werd als volgt ingedeeld: *zeer vaak* ($\geq 1/10$); *vaak* ($\geq 1/100, < 1/10$); *soms* ($\geq 1/1000, < 1/100$). Er kan geen frequentie worden bepaald voor de bijwerkingen die post-marketing werden gemeld. Bijgevolg worden ze gerapporteerd met de frequentie “*niet bekend*”.

Systeem/Orgaanklassen	<i>Zeer vaak</i>	<i>Vaak</i>	<i>Soms</i>	<i>Frequentie niet bekend</i>
Immuunsysteemaandoeningen		Overgevoeligheid		Anafylactische shock
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			Verminderde eetlust Vochtretentie	
Psychische stoornissen	Slaapstoornissen (waaronder slapeloosheid) Stemmingsstoornissen Verminderd libido	Depressie* Zenuwachtigheid	Emotionele labiliteit Angst Depressie** Desoriëntatie	Verwardheidstoestand
Zenuwstelsel-aandoeningen	Hoofdpijn	Duizeligheid	Dysgeusie Hypo-esthesie Syncope Geheugenstoornissen Aandachtstoornissen Paresthesie Tremor	
Oogaandoeningen			Droge ogen Visuele beperking	Visuele verstoring
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen			Vertigo	
Hartaandoeningen			Palpitaties	
Bloedvataandoeningen	Opvliegers			Hypertensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen			Dyspneu Epistaxis	
Maagdarmstelsel-aandoeningen		Misselijkheid Buikpijn Ongemak van de buik	Opgezette buik Droge mond Flatulentie Aften in de mond Braken	Diarree
Huid- en onderhuidaandoeningen	Acne		Alopecia	Angioneurotisch oedeem

	Hyperhidrosis Seborroe		Droge huid Hirsutisme Onychoclase Pruritus Huiduitslag	Urticaria
Skeletspierstelsel- bindweefsel- aandoeningen		Artralgie Spierspasmen Pijn in de extremiteiten	Rugpijn Myalgie	Spierzwakte
Voortplantingsstelsel- borstaandoeningen	Borstaandoening Dyspareunie Genitale bloeding (waaronder vaginale bloeding, onttrekkingsbloeding) Ovarieel hyperstimulatie- syndroom Ovariële hypertrofie Bekkenpijn Vulvovaginale droogte	Pijn in de borsten	Coïtale bloeding Cystocele Menstruele stoornis (waaronder dysmenorroe, metrorragie en menorragie) Ovariumcyste Vaginale afscheiding	Amenorroe
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats- stoornissen	Asthenie	Reactie op de injectieplaats (waaronder pijn, zwellen, erytheem en inflammatie) Perifeer oedeem		Pyrexie Malaise
Onderzoeken		Gewichtstoename	Gewichtsverlies	Alkalisch fosfatase in het bloed verhoogd, Bloeddruk verhoogd

De tabel van bijwerkingen is gebaseerd op de klinische gegevens die verkregen werden met de verschillende formuleringen van triptoreline en bij andere indicaties dan borstkanker (bijv. vrouwelijke onvruchtbaarheid, endometriose en behandeling van uterusfibromen voorafgaand aan chirurgie) en op het klasse-effect van de GnRH-agonisten.

* Langetermijngebruik: deze frequentie is gebaseerd op klasse-effectfrequenties die gemeenschappelijk zijn voor alle GnRH agonisten.

**Kortetermijngebruik: deze frequentie is gebaseerd op klasse-effectfrequenties die gemeenschappelijk zijn voor alle GnRH agonisten.

Bij het begin van de behandeling kunnen de symptomen van endometriose, waaronder bekkenpijn en dysmenorroe, zeer vaak ($\geq 10\%$) verergeren tijdens de initiële tijdelijke stijging van de oestradiolplasmaspiegels. Deze symptomen zijn van voorbijgaande aard en verdwijnen meestal binnen één tot twee weken.

Genitale bloeding, waaronder menorrhagie en metrorragie, kunnen voorkomen in de maand na de eerste injectie.

Bij gebruik als behandeling van infertiliteit kan de combinatie met gonadotrofines resulteren in ovarieel hyperstimulatiesyndroom. Ovariële hypertrofie, bekken- en/of buikpijn kunnen waargenomen worden (zie rubriek 4.4).

Het langdurig gebruik van GnRH-analogen kan leiden tot botverlies, wat een risicofactor van osteoporose is.

Borstkanker

In de TEXT- en SOFT-studies waren de vaakst waargenomen bijwerkingen bij gebruik van triptoreline in combinatie met tamoxifen of een aromataseremmer gedurende maximum 5 jaar opvliegers, musculoskeletale stoornissen, vermoeidheid, slapeloosheid, hyperhidrosis, vulvovaginale droogte en depressie.

De frequenties van bijwerkingen gemeld met triptoreline in combinatie met tamoxifen (N = 2325) of exemestaan (N = 2318) worden getoond in de onderstaande tabel. De frequentie van de bijwerkingen wordt als volgt geklasseerd: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$).

Systeem/orgaanklassen	Zeer vaak $\geq 1/10$	Vaak $\geq 1/100, < 1/10$	Soms $\geq 1/1000, < 1/100$	Zelden $\geq 1/10000, < 1/1000$
Hartaandoeningen			Myocard- ischemie	QT- verlenging
Endocriene aandoeningen		Diabetes mellitus (glucose- intolerantie) Hyperglykemie		
Maagdarmsstelselaandoeningen	Misselijkheid			
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vermoeidheid	Reactie op de injectieplaats		
Immuunsysteemaandoeningen		Overgevoeligheid		
Skeletspierstelsel- bindweefselaandoeningen	Skeletspierstelsel- aandoening Osteoporose	Fractuur		
Zenuwstelselaandoeningen			Cerebrale ischemie Bloeding in het centraal zenuwstelsel	

Psychische stoornissen	Slapeloosheid Verminderd libido Depressie			
Nier- en urinewegaandoeningen	Urine-incontinentie			
Voortplantingsstelsel- borstaandoeningen en	Dyspareunie Vulvovaginale droogte			
Huid- en onderhuidaandoeningen	Hyperhidrosis			
Bloedvataandoeningen	Opvliegers Hypertensie	Embolie		

De hierboven geïdentificeerde bijwerkingen moeten vermeld worden naast de bijwerkingen van triptoreline die geïdentificeerd werden bij mannen en vrouwen, beschreven in de tabellen hierboven, om het bijwerkingenprofiel van het gebruik van suppressie van de ovariële functie (OFS: ovarian function suppression) in combinatie met exemestaan of tamoxifen volledig te beschrijven.

Bij gebruik van triptoreline in combinatie met exemestaan werd een hogere frequentie van osteoporose gemeld dan in combinatie met tamoxifen (39% versus 25%) (zie rubriek 4.4).

Skeletspieraandoeningen en fracturen werden ook vaker gemeld in combinatie met exemestaan dan in combinatie met tamoxifen (respectievelijk 89% versus 76% en 6,8% versus 5,2%)

Bij gebruik van triptoreline in combinatie met exemestaan of tamoxifen werd hypertensie gemeld als gerichte bijwerking in een frequentie ‘zeer vaak’ (respectievelijk 23% en 22%).

Bij gebruik van triptoreline in combinatie met exemestaan of tamoxifen werden hyperglykemie en diabetes gemeld als gerichte bijwerkingen in een frequentie ‘vaak’ (hyperglykemie: respectievelijk 2,6% en 3,4%; diabetes: respectievelijk 2,3% en 2,3%).

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 3,75 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 3,75 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 gonadotrofinesecretie wanneer 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, een chronische en continue toediening van triptoreline leidt tot een verlaagde secretie van LH en FSH en tot onderdrukking van de testiculaire en ovariële steroidogenese. 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 geneesmiddel.

Bij dieren leidde de toediening van triptoreline tot een remming van de groei van sommige hormoon receptor-positief prostaatumoren in experimentele modellen.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Prostaatcancer

Na een enkelvoudige intramusculaire injectie van Pamorelin 3,75 mg bij gezonde mannelijke vrijwilligers, worden maximale serumtestosteronspiegels op dag 4 bereikt, gevolgd door een daling naar lage spiegels gedurende 4 weken. In week 8 na deze enkelvoudige injectie werden lage testosteronspiegels niet langer gehandhaafd. Een vergelijkbaar profiel van serumtestosteron is aangetoond bij patiënten met gevorderde prostaatcarcinoom. Bij deze patiënten bleven de testosteronspiegels binnen de castratiespiegels na toediening van een intramusculaire injectie met triptorelinepamoaat, gevolgd door een tweede injectie.

Een aantal gerandomiseerde langetermijn 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 prostaatcancer (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.

Borstkanker

Er zijn klinische studies uitgevoerd bij premenopauzale vrouwen met hormoonreceptor-positief borstkanker in een vroegtijdig stadium met triptoreline met het doel om de ovariële secretie van estradiol, de belangrijkste bron van oestrogenen, te onderdrukken. De studies uitgevoerd bij gezonde vrouwen en vrouwen met endometriose toonden aan dat het effect van triptoreline 3-4 weken na de toediening wordt bereikt.

Twee fase 3-studies (SOFT en TEXT) onderzochten het 5-jaarsvoordeel van de suppressie van de ovariële functie (OFS: ovarian function suppression) in combinatie met tamoxifen (T) of een aromataseremmer (exemestaan (E)) bij premenopauzale vrouwen met hormoonreceptor-positief borstkanker in een vroegtijdig stadium.

Triptoreline was de belangrijkste behandeling die gebruikt werd om OFS te bereiken (bij 91,0% van de gerandomiseerde personen van de SOFT-studie, en bij 100% van de personen van de TEXT-studie). De overige 9% van de vrouwen van de SOFT-studie onderging bilaterale ovariëctomie of bilaterale ovariële radiotherapie.

De SOFT-studie sloot personen in na borstchirurgie die premenopauzaal bleven na de voltooiing van de adjuvante of neo-adjuvante chemotherapie en premenopauzale vrouwen die geen chemotherapie hadden gekregen en voor wie adjuvant T alleen werd beschouwd als een geschikte behandeling. De personen werden gerandomiseerd om E+OFS, T+OFS of alleen T te ontvangen. In de TEXT-studie werden vrouwen ingesloten na borstchirurgie en gerandomiseerd voor behandeling met T+OFS of E+OFS; vrouwen die chemotherapie kregen, startten deze gelijktijdig met de GnRH-analoog na de randomisatie. De werkzaamheid in beide studies werd gemeten op basis van het primair eindpunt van 5-jaars ziektevrije overleving (DFS: disease-free survival); secundaire eindpunten waren het borstkankervrije interval (BCFI: breast cancer-free interval), het interval zonder recidief op afstand (DRFI: distant recurrence-free interval) en de totale overleving (OS: overall survival).

Resultaten van de SOFT-studie

De SOFT-studie werd ontworpen om een antwoord te geven op de vraag over de toegevoegde waarde van OFS aan tamoxifen als adjuvante behandeling van premenopauzale vrouwen met hormoonreceptor-positief borstkanker in een vroegtijdig stadium.

Deze analyse van de OFS-vraag vergeleek DFS tussen personen die gerandomiseerd werden naar T+OFS versus T alleen. Na een mediane follow-up van 67 maanden (5,6 jaar) werden DFS-voorvallen gemeld voor 299/2033 personen (14,7%) in de intention-to-treat (ITT)-populatie.

Globaal had 53,3% van de personen vroegere chemotherapie gekregen (d.w.z. personen die neigden een hoog risico op recidief van borstkanker te hebben). Het absolute verschil na 5 jaar was meer uitgesproken bij de personen die vroegere chemotherapie hadden gekregen: DFS 80,7% (T+OFS) in vergelijking met 77,1% (T alleen) (Tabel 1).

Tabel 1 OFS-vraag: Werkzaamheidsresultaten na 67 maanden voor de personen die vroegere chemotherapie hadden gekregen (ITT-populatie)

Werkzaamheidseindpunten	T alleen N=542		T+OFS N=542		T alleen vs T+OFS Hazard Ratio (95% BI)
	Voorvallen	Voorvallen- vrij ratio(%)	Voorvallen	Voorvallen- vrij ratio (%)	
DFS[a]	122	77,1	107	80,7	0,82 (0,64 to 1,07)
BCFI	116	78,0	97	82,5	0,78 (0,60 to 1,02)
DRFI	90	83,6	82	84,8	0,87 (0,64 to 1,17)
OS[b]	57	90,9	39	94,5	0,64 (0,42 to 0,96)

BCFI=*breast cancer-free interval* (borstkankervrij interval), BI=*betrouwbaarheidsinterval*, DFS=*disease-free survival* (ziektevrije overleving), DRFI=*distant recurrence-free interval* (interval zonder recidief op afstand), ITT=*intention-to-treat*, OFS=*ovarian function suppression* (suppressie van de ovariële functie), OS=*overall survival* (totale overleving), T=tamoxifen
a Ziektevrije overleving wordt gedefinieerd als het eerste optreden van een lokaal recidief of een recidief op afstand, contralaterale borstkanker of overlijden door welke oorzaak dan ook
b Gegevens in verband met de totale overleving immatuur op 67 maanden.

Gecombineerde resultaten van de SOFT- en TEXT-studies

De TEXT-studie werd ontworpen om de rol van aromataseremmers (exemestaan) te evalueren bij de adjuvante behandeling van premenopauzale vrouwen met hormoonreceptor-positief borstkanker in een vroegtijdig stadium die behandeld worden met OFS.

De analyse van de aromataseremmer-vraag combineerde de TEXT- en SOFT-studies en vergeleek DFS tussen de personen die gerandomiseerd werden naar E+OFS versus T+OFS.

Na een mediane follow-up van 68 maanden (5,7 jaar) werden DFS-voorvallen gemeld voor 514/4690 personen (11,0%) in de ITT-populatie. Globaal was de geschatte 5-jaars DFS verbeterd tot 91,1% (95% BI: 89,7% tot 92,3%) voor de vrouwen die toegewezen waren aan E+OFS in vergelijking met 87,3% (95% BI: 85,7% tot 88,7%) voor de vrouwen die toegewezen waren aan T+OFS (HR=0,717; 95% BI: 0,602 tot 0,855; p=0,0002). Tabel 2 toont de werkzaamheidsresultaten voor de personen die vroegere chemotherapie hadden gekregen in de aromataseremmeranalyse.

Tabel 2 AI-vraag: Werkzaamheidsresultaten na 68 maanden voor de personen die vroegere chemotherapie hadden gekregen (ITT-populatie)

Werkzaamheidseindpunten	E+OFS N=544		T+OFS N=543		Hazard Ratio E+OFS vs T+OFS (95% BI)
	Voorvallen	Voorvallen- vrij ratio(%)	Voorvallen	Voorvallen- vrij ratio(%)	
DFS[a]	81	84,3	98	80,6	0,838 (0,625 to 1,125)
BCFI	72	86,1	90	82,2	0,818 (0,600 to 1,116)
DRFI	61	88,0	77	84,6	0,808 (0,577 to 1,131)
OS[b]	46	91,8	35	94,1	1,387 (0,894 to 2,154)

AI=*aromatase inhibitor* (aromataseremmer), BCFI=*breast cancer-free interval* (borstkankervrij interval), BI=*betrouwbaarheidsinterval*, DFS=*disease-free survival* (ziektevrije overleving), E=exemestaan, DRFI=*distant recurrence-free interval* (interval zonder recidief op afstand), ITT=*intention-to-treat*, OFS=*ovarian function suppression* (suppressie van de ovariële functie), OS=*overall survival* (totale overleving), T=tamoxifen
a Ziektevrije overleving wordt gedefinieerd als het eerste optreden van een lokaal recidief of een recidief op afstand, contralaterale borstkanker, of overlijden door welke oorzaak dan ook
b Gegevens in verband met de totale overleving immatuur op 68 maanden.

Een bijgewerkte analyse na een mediane follow-up van 8 jaar heeft het positief voordeel/risicoprofiel van de 5-jarige triptorelinebehandeling bevestigd.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Bij mannen:

Absorptie

Na een enkelvoudige intramusculaire injectie van Pamorelin 3,75 mg bij gezonde mannelijke vrijwilligers, bedroeg de C_{max} 28,4 ng/ml na 1-3 uur en 0,084 ng/ml na 4 weken. De absolute biologische beschikbaarheid na een intramusculaire injectie was circa 83% van de intraveneuze beschikbaarheid. Er was geen significante accumulatie van triptoreline waargenomen na herhaaldelijk vierwekelijkse intramusculaire toediening van Pamorelin 3,75 mg.

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 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 geklaard 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.

Bij vrouwen

Na een intramusculaire injectie van Pamorelin 3,75 mg bij gezonde premenopauzale vrouwen werden maximale triptorelineconcentraties waargenomen ongeveer 2 uur na de toediening. Daarnaast was de geometrische gemiddelde waarde van C_{max} 18,5 ng/ml.

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 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 3,75 mg een formulering is met verlengde afgifte, is er geen dosisaanpassing vereist bij patiënten met nier- of leverinsufficiëntie.

Farmacokinetisch/farmacodynamisch verband

De farmacokinetisch-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 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 bioequivalentiestudies, 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 equivalente 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.

Na één intramusculaire injectie van Pamorelin 3,75 mg bij gezonde premenopauzale vrouwen was de tijd tot oestradiolsuppressie ongeveer 4,2 dagen (geometrisch gemiddelde) en de duur van E2-suppressie was ongeveer 26,7 dagen (geometrisch gemiddelde). Ondanks een vrij hoge interindividuele variabiliteit werd globaal 5 dagen na de I.M.-injectie van Pamorelin 3,75 mg oestradiolsuppressie waargenomen gedurende een periode van ongeveer 30 dagen.

5.3 Gegevens uit het 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 wijzen 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 microgram/kg aan ratten op dag 6 tot 15 van de zwangerschap leidde triptoreline niet tot embryotoxiciteit, teratogeniciteit of andere effecten op de ontwikkeling van het nageslacht (F1 generatie) of hun voortplantingsvermogen. In een dosis van 100 microgram/kg werden een afname van de maternale gewichtstoename 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 microgram/kg na 18 maanden behandeling. Een carcinogeniciteitsstudie bij ratten gedurende 23 maanden toonde een incidentie van bijna 100% van benigne hypofysetumoren bij elke dosis, 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.

Houdbaarheid na reconstitutie: dient onmiddellijk te worden gebruikt.

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

Injectieflacon (type I glas) van 6 ml met septum, broombutyl stop en aluminium 'flip-off' dop.

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 naalden bevat.
- 3 injectieflacons, 3 ampullen en 3 blisterverpakkingen, die elk 1 injectiespuit en 2 naalden 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 reconstitutiennaald (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 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 Hoofddorp

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 33849

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16 november 2006

Datum van laatste hernieuwing: 8 maart 2010

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 4.1-4.4, 4.6, 4.8, 5.1 en 5.2 : 25 juli 2018.