

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Pamorelin® LA 22,5 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Durchstechflasche enthält Triptorelin-embonat entsprechend einer Menge von 22,5 mg Triptorelin.

Nach dem Auflösen in 2 ml Lösungsmittel enthält 1 ml der zubereiteten Suspension 11,25 mg Triptorelin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Pamorelin LA 22,5 mg ist indiziert zur Behandlung

- des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden, hormonabhängigen Prostatakarzinoms.
- des lokalisierten Hochrisiko- oder lokal fortgeschrittenen, hormonabhängigen Prostatakarzinoms in Kombination mit Strahlentherapie. Siehe Abschnitt 5.1.
- der zentralen Pubertas praecox (CPP) bei Kindern ab 2 Jahren mit Einsetzen der CPP vor dem 8. Lebensjahr bei Mädchen und vor dem 10. Lebensjahr bei Jungen.

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierung

Die empfohlene Pamorelin LA 22,5 mg-Dosis beträgt 22,5 mg Triptorelin (1 Durchstechflasche), die alle 6 Monate (24 Wochen) als intramuskuläre Einzelinjektion angewendet wird.

Klinische Daten haben gezeigt, dass bei lokalisiertem Hochrisiko- und lokal fortgeschrittenem, hormonabhängigem Prostatakarzinom, eine begleitend und nach der Strahlentherapie eingesetzte Langzeit-Androgenentzugstherapie einer kurzzeitigen vorzuziehen ist (siehe auch Abschnitt 5.1). In medizinischen Leitlinien wird für Patienten mit lokalisiertem Hochrisiko- oder lokal fortgeschrittenem, hormonabhängigem Prostatakarzinom, die eine Strahlentherapie erhalten, eine Androgenentzugstherapie mit einer Behandlungsdauer von 2–3 Jahren empfohlen.

Bei nicht chirurgisch kastrierten Patienten mit metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom, die mit GnRH-Agonisten wie Triptorelin behandelt werden und für eine Behandlung mit Abirateronacetat, einem Inhibitor der Androgen-Biosynthese oder Enzalutamid, einem Inhibitor der Androgenrezeptorfunktion in Frage kommen, sollte die Behandlung mit GnRH-Agonisten fortgeführt werden.

Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Zentrale Pubertas praecox (bei Mädchen unter 8 Jahren und bei Jungen unter 10 Jahren)

Die Behandlung von Kindern mit Pamorelin LA 22,5 mg sollte unter der Aufsicht eines pädiatrischen Endokrinologen oder eines Pädiaters oder eines Endokrinologen, der Erfahrung mit der Behandlung der zentralen Pubertas praecox hat, erfolgen.

Die Behandlung sollte bei Jungen und Mädchen ungefähr zum physiologischen Pubertätsalter beendet und bei Mädchen mit einer Knochenreife von mehr als 12–13 Jahren nicht fortgeführt werden.

Für Jungen liegen nur begrenzt Daten für den optimalen Zeitpunkt zur Beendigung der Behandlung aufgrund des Knochenalters vor. Es wird jedoch empfohlen, die Behandlung bei Jungen mit einer Knochenreife von 13–14 Jahren zu beenden.

Art der Anwendung

Wie bei anderen Arzneimitteln zur Injektion ist die Injektionsstelle regelmäßig zu wechseln.

Nach Rekonstitution sollte die Pamorelin LA 22,5 mg Suspension intramuskulär und relativ schnell, ohne abzusetzen, injiziert werden, um jegliche potenzielle Verstopfung der Nadel zu vermeiden.

Vorsichtsmaßnahmen, die zu treffen sind, bevor das Produkt aufbereitet und verabreicht wird

Pamorelin LA 22,5 mg ist nur zur intramuskulären Anwendung gedacht.

Da Pamorelin LA 22,5 mg eine Suspension aus einem Mikrogranulat ist, muss eine unbeabsichtigte intravaskuläre Injektion unbedingt vermieden werden.

Pamorelin LA 22,5 mg muss unter ärztlicher Überwachung verabreicht werden.

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen GnRH (Gonadotropin-Releasing-Hormon), GnRH-Analoga oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile (siehe auch Abschnitt 4.8).

Triptorelin ist während der Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Anwendung von GnRH-Agonisten kann eine Abnahme der Knochendichte verursachen. Vorläufige Daten lassen darauf schließen, dass bei Männern ein Verlust der Knochendichte vermindert werden könnte, wenn ein Bisphosphonat in Kombination mit GnRH-Agonisten verwendet wird. Besondere Vorsicht ist geboten bei Patienten mit zusätzlichem Risiko für eine Osteoporose (z. B. bei chronischem Alkoholmissbrauch, Rauchern, Langzeittherapie mit Arzneimittel-

ten, welche die Knochendichte vermindern, wie z. B. Antikonvulsiva oder Kortikoide, Vorkommen von Osteoporose in der Familie, Mangelernährung).

Die Behandlung mit GnRH-Agonisten kann in seltenen Fällen ein noch nicht diagnostiziertes Hypophysenadenom der gonadotropen Zellen aufdecken. Bei diesen Patienten kann eine Hypophysenapoplexie auftreten, die durch plötzliche Kopfschmerzen, Erbrechen, Sehstörungen und Augenmuskellähmung charakterisiert ist.

Bei Patienten, die mit GnRH-Agonisten wie Triptorelin behandelt werden, besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Depressionen (die schwerwiegend sein können). Die Patienten sollten diesbezüglich informiert und bei Auftreten von Symptomen entsprechend behandelt werden. Patienten mit bekannter Depression sollten während der Therapie engmaschig kontrolliert werden.

Aufgrund der möglichen Entstehung von Hämatomen an der Injektionsstelle ist bei intramuskulärer Injektion bei Patienten, die mit Antikoagulantien behandelt werden, Vorsicht geboten. Wirksamkeit und Sicherheit von Pamorelin LA 22,5 mg wurden nur für die intramuskuläre Verabreichung gezeigt. Eine subkutane Anwendung wird nicht empfohlen.

Bei der Therapie mit GnRH-Analoga wurde über Konvulsionen berichtet, insbesondere bei Kindern. Einige dieser Patienten wiesen Risikofaktoren für Krampfanfälle auf (z. B. Epilepsie in der Vorgeschichte, intrakranielle Tumore oder die gleichzeitige Einnahme von Arzneimitteln, die bekanntermaßen das Risiko von Krampfanfällen aufweisen). Über Konvulsionen wurde auch bei Patienten berichtet, bei denen solche Risikofaktoren nicht vorliegen.

Pamorelin LA 22,5 mg enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis, d. h. ist nahezu natriumfrei.

Die Anwendung des Arzneimittels Pamorelin LA 22,5 mg kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Prostatakarzinom

Anfänglich verursacht Triptorelin wie andere GnRH-Agonisten eine vorübergehende Erhöhung des Serumtestosteronspiegels. Daraus folgend kann es in Einzelfällen während der ersten Behandlungswochen fallweise zu einer vorübergehenden Verschlechterung der objektiven und subjektiven Symptome des Prostatakarzinoms kommen. Während der Anfangsphase der Behandlung sollte die zusätzliche Anwendung eines geeigneten Antiandrogens in Betracht gezogen werden, um dem initialen Anstieg des Serumtestosteronspiegels und einer Verschlechterung der klinischen Symptomatik entgegenzuwirken.

Bei einer kleinen Zahl von Patienten kann es zu einer zeitweiligen Verschlechterung der objektiven und subjektiven Symptome ihres Prostatakarzinoms (Aufblühen des Tumors) kommen, und es kann eine zeitweilige Zunahme der tumorbedingten Schmerzen (Metastasenschmerzen), die sich symptomatisch bewältigen lassen, auftreten.

Wie bei anderen GnRH-Agonisten sind Einzelfälle einer Rückenmarkskompression oder Harnröhrenobstruktion beobachtet worden. Wenn es zur Entwicklung einer Rückenmarkskompression oder Beeinträchtigung der Nierenfunktion kommt, sollte eine Standardbehandlung dieser Komplikationen eingeleitet und in extremen Fällen eine sofortige Orchiektomie (chirurgische Kastration) in Erwägung gezogen werden. Während der ersten Behandlungswochen ist eine sorgfältige Überwachung indiziert, speziell bei Patienten, die an vertebrealen Metastasen leiden und ein erhöhtes Risiko für eine Rückenmarkskompression haben, sowie bei Patienten mit Harnwegsobstruktion.

Triptorelin bewirkt nach einer chirurgischen Kastration keine weitere Senkung des Serumtestosteronspiegels.

Nach Erreichen des Kastrationsniveaus von Testosteron gegen Ende des ersten Monats bleibt dieses solange unverändert wie die Patienten ihre 6-monatliche (24-wöchentliche) Injektion erhalten. Die Wirksamkeit der Behandlung kann durch die Messung der Serumspiegel von Testosteron und prostata-spezifischem Antigen überwacht werden.

Langfristiger Androgenentzug, entweder durch bilaterale Orchiektomie oder durch Anwendung von GnRH-Analoga, ist mit einem erhöhten Risiko für Knochenschwund verbunden und kann zu Osteoporose und einem erhöhten Risiko für Knochenbrüche führen.

Eine Androgenentzugstherapie kann das QT-Intervall verlängern.

Bei Patienten mit QT-Verlängerung in der Anamnese oder Risikofaktoren für QT-Verlängerung und bei Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel einnehmen, die das QT-Intervall verlängern können (siehe Abschnitt 4.5) soll der Arzt vor Beginn der Behandlung mit Pamorelin LA 22,5 mg das Nutzen-Risiko-Profil einschließlich des Potenzials für Torsade de Pointes bewerten.

Zusätzlich ergaben epidemiologische Daten, dass bei Patienten während der Androgenentzugstherapie Änderungen im Stoffwechsel (z. B. Glucoseintoleranz, Fettleber) oder ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen auftreten können. Prospektive Daten konnten jedoch einen Zusammenhang zwischen der Behandlung mit GnRH-Analoga und einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität nicht bestätigen. Patienten, die ein erhöhtes Risiko für metabolische oder kardiovaskuläre Erkrankungen haben, sollten vor Therapiebeginn sorgfältig untersucht und während der Androgenentzugstherapie entsprechend kontrolliert werden.

Die Anwendung von Triptorelin in therapeutischen Dosen bewirkt eine Unterdrückung des hypophysären gonadalen Systems. Die normale Funktion ist üblicherweise nach Beendigung der Behandlung wiederhergestellt. Während der Behandlung und nach Abbruch der Behandlung mit GnRH-Analoga durchgeführte diagnostische Hypophysen-Gonaden-Funktionstests können daher irreführend sein.

Pubertas praecox

Vor der Behandlung von Kindern mit progressiven Hirntumoren sollte eine sorgfältige, individuelle Nutzen-Risiko-Evaluation erfolgen.

Pseudopubertas praecox (gonadale oder adrenale Tumoren oder Hyperplasien) und gonadotropinunabhängige Pubertas praecox (Hodentoxikose, familiäre Leydigzell-Hyperplasien) sollten vorher ausgeschlossen sein.

Bei Mädchen kann zu Beginn der Behandlung die anfängliche ovarielle Stimulation, gefolgt von behandlungsbedingtem Östrogenentzug, im ersten Monat zu leichten bis moderaten vaginalen Blutungen führen.

Die Therapie ist eine individuell angepasste Langzeitbehandlung. Pamorelin LA 22,5 mg sollte möglichst regelmäßig und genau alle 6 Monate verabreicht werden. Eine außergewöhnliche Verzögerung der Injektion für ein paar Tage (169 ± 3 Tage) hat keinen Einfluss auf das Therapieergebnis.

Nach Abschluss der Behandlung werden sich die Pubertätsmerkmale entwickeln.

Informationen zur zukünftigen Fertilität liegen nur begrenzt vor; die zukünftige Fortpflanzungsfähigkeit und Fertilität scheinen jedoch durch die GnRH-Behandlung nicht beeinflusst zu sein. Bei den meisten Mädchen wird die regelmäßige Menstruation im Durchschnitt ein Jahr nach Ende der Behandlung beginnen.

Während der Behandlung der Pubertas praecox mit GnRH-Agonisten kann die Knochenmineraldichte aufgrund der erwarteten Wirkungen der Östrogen-Unterdrückung verringert sein. Nach Behandlungsende bleibt jedoch der anschließende Zuwachs an Knochenmasse erhalten, und die maximal erreichbare Knochenmasse in der späten Adoleszenz scheint durch die Behandlung nicht beeinflusst zu sein.

Nach Beendigung der Behandlung mit GnRH-Agonisten kann es zu einer Lösung der Femoralepiphyse kommen. Theoretisch könnte der Grund dafür eine Auflockerung der Epiphysenfuge aufgrund der geringen Östrogenkonzentrationen während der Behandlung mit GnRH-Agonisten sein. Die gesteigerte Wachstumsgeschwindigkeit nach Beendigung der Behandlung resultiert in einer Verringerung der Scherkräfte, die für die Epiphysenverschiebung verantwortlich sind.

Idiopathische intrakranielle Hypertonie

Bei pädiatrischen Patienten, die Triptorelin erhalten, wurde über idiopathische intrakranielle Hypertonie (Pseudotumor cerebri) berichtet. Die Patienten sollten auf die Anzeichen und Symptome einer idiopathischen intrakraniellen Hypertonie, einschließlich starker oder wiederkehrender Kopfschmerzen, Sehstörungen und Tinnitus, aufmerksam gemacht werden. Wenn eine idiopathische intrakranielle Hypertonie auftritt, soll das Absetzen von Triptorelin in Betracht gezogen werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wenn Triptorelin gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln, welche die Sekretion von Gonadotropinen aus der Hypophyse beeinflussen, gegeben wird, ist Vorsicht geboten, und es wird empfohlen, den Hormonstatus des Patienten zu überwachen.

Da eine Androgenentzugstherapie das QT-Intervall verlängern kann, ist die gleichzeitige Anwendung von Pamorelin LA 22,5 mg mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern oder Arzneimitteln, die Torsade de Pointes auslösen können, wie Klasse IA- (z. B. Chinidin, Disopyramid) oder Klasse III-Antiarrhythmika (z. B. Amiodaron, Sotalol, Dofetilid, Ibutilid), Methadon, Moxifloxacin, Antipsychotika usw. sorgfältig zu evaluieren (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Pamorelin LA 22,5 mg ist zur Anwendung bei erwachsenen Männern und Kindern indiziert.

Es gibt nur sehr begrenzt Daten zur Anwendung von Triptorelin bei Schwangeren. Pamorelin LA 22,5 mg ist nicht für die Anwendung bei Frauen vorgesehen.

Bevor Triptorelin verschrieben wird, sollte sichergestellt sein, dass die Patientin nicht schwanger ist.

Triptorelin darf während der Schwangerschaft nicht verwendet werden, da die gleichzeitige Gabe von GnRH-Agonisten mit einem theoretischen Risiko einer Fehlgeburt oder fetalen Anomalie assoziiert ist. Vor der Behandlung sollten Frauen im gebärfähigen Alter sorgfältig untersucht werden, um eine Schwangerschaft auszuschließen. Während der Behandlung sollten nicht-hormonelle Kontrazeptiva bis zum Wiedereinsetzen der Menstruation verwendet werden.

Tierexperimentelle Studien zeigten Auswirkungen auf die Reproduktionsparameter (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit

Pamorelin LA 22,5 mg ist nicht zur Anwendung bei Frauen, die stillen, indiziert.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen können jedoch beeinträchtigt sein, wenn beim Patienten Schwindel, Somnolenz und Sehstörungen als mögliche Nebenwirkungen der Behandlung oder aufgrund der zugrundeliegenden Erkrankung auftreten.

4.8 Nebenwirkungen

Allgemeine Verträglichkeit bei Männern

Da Patienten, die an lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem, hormonabhängigem Prostatakarzinom leiden, im Allgemeinen älter sind und bei dieser Altersgruppe auch häufig andere Krankheiten zusammenreffen, berichteten mehr als 90 % der in klinischen Studien eingeschlossenen Patienten über Nebenwirkungen, wobei die Bewertung der Kausalität oft schwierig ist. Wie auch bei der Therapie mit anderen GnRH-Agonisten oder nach chirurgischer Kastration gesehen, waren die während der Triptorelin-Behandlung am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen auf die erwarteten pharmakologischen Effekte zurückzuführen. Zu diesen Wirkungen zählten Hitzewallungen und verminderte Libido.

Mit Ausnahme der immunallergischen Reaktionen (selten) und der Reaktionen an der Injektionsstelle (< 5 %) ist von allen Nebenwirkungen bekannt, dass sie im Zusammenhang mit dem veränderten Testosteronspiegel stehen.

Die folgenden Nebenwirkungen, von denen ein zumindest möglicher Zusammenhang mit der Triptorelin-Behandlung angenommen wird, wurden berichtet. Von den meisten dieser Wirkungen ist bekannt, dass sie in Zusammenhang mit einer biochemischen oder chirurgischen Kastration stehen.

Die Häufigkeit der Nebenwirkungen wird wie folgt klassifiziert: Sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100 bis < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100); selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe unten stehende Tabelle

Triptorelin verursacht innerhalb der ersten Woche nach der initialen Injektion der Depotformulierung einen vorübergehenden Anstieg des zirkulierenden Testosteronspiegels. Durch diese anfängliche Erhöhung des zirkulierenden Testosteronspiegels kann es bei einem kleinen Prozentsatz der Patienten (≤ 5 %) zu einer vorübergehenden Verschlechterung der objektiven und subjektiven Symptome ihres Prostatakarzinoms (Aufblammen des Tumors) kommen; dies manifestiert sich zumeist in einer Zunahme der Harntrakt-assoziierten Symptome (< 2%) und Metastasenschmerzen (5%), die symptomatisch behandelt werden können. Diese Symptome sind vorübergehend und verschwinden in der Regel nach 1 bis 2 Wochen. In Einzelfällen kam es zu einer Verschlimmerung der Krankheits-symptome, entweder zu einer Harnröhren-obstruktion oder einer Rückenmarkskompression infolge von Metastasen. Daher sollten Patienten, die an vertebrealen Meta-stasen und/oder an einer Obstruktion des oberen oder unteren Harntrakts leiden, während der ersten Therapiewochen eng-maschig überwacht werden (siehe Ab-schnitt 4.4).

Die Anwendung von GnRH-Agonisten zur Behandlung des Prostatakarzinoms kann mit einem vermehrten Knochenschwund einhergehen und zu Osteoporose führen sowie das Risiko von Knochenbrüchen erhöhen. Als Folge kann es zu einer fälsch-lichen Diagnose von Knochenmetastasen kommen.

Bei Patienten, die eine Langzeittherapie mit GnRH-Analoga in Kombination mit Strah- lenthherapie erhalten, können mehr Neben- wirkungen auftreten; diese sind meist gast-

rointestinal und mit der Strahlentherapie assoziiert.

Allgemeine Verträglichkeit bei Kindern (siehe Abschnitt 4.4)

Die Häufigkeit der Nebenwirkungen wird wie folgt klassifiziert: Sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100 bis < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100).

Siehe Tabelle auf Seite 6

Allgemein

Bei Patienten unter Behandlung mit GnRH-Analoga wurde über eine vermehrte Lymphozytenzahl berichtet. Diese sekundäre Lymphozytose steht offensichtlich mit der GnRH-induzierten Kastration in Verbindung und scheint darauf hinzuweisen, dass Gonadenhormone in die Thymusrückbildung involviert sind.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>

4.9 Überdosierung

Die pharmakologischen Eigenschaften von Pamorelin LA 22,5 mg und seine Anwendungsart machen eine versehentliche oder

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Zusätzlich nach Markteinführung (Häufigkeit nicht bekannt)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Thrombozytose		
Herzerkrankungen			Herzklopfen		QT-Verlängerung* (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Tinnitus, Vertigo		
Endokrine Erkrankungen					Hypophysenapoplex**
Augenerkrankungen			Sehbeeinträchtigung	Abnormes Empfinden in den Augen, Sehstörung	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Trockener Mund, Übelkeit	Abdominalschmerzen, Obstipation, Diarrhoe, Erbrechen	Bauchauftreibung, Geschmacksveränderung, Blähungen	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie	Reaktionen an der Injektionsstelle (z. B. Erythem, Entzündung und Schmerzen), Ödeme	Lethargie, peripheres Ödem, Schmerzen, Schüttelfrost, Somnolenz	Schmerzen im Brustkorb, Dysstasie, influenzaähnliche Symptome, Fieber	Unwohlsein
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeit		Anaphylaktische Reaktionen	Anaphylaktischer Schock
Infektionen und parasitäre Erkrankungen				Nasopharyngitis	

Fortsetzung Tabelle auf Seite 4

Fortsetzung Tabelle

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Zusätzlich nach Markteinführung (Häufigkeit nicht bekannt)
Untersuchungen		Gewichtszunahme	Erhöhte Alanin-Aminotransferase, erhöhte Aspartat-Aminotransferase, erhöhtes Kreatinin im Blut, erhöhter Blutdruck, erhöhter Harnstoff im Blut, Gamma-Glutamyl-Transferase erhöht, Gewichtsabnahme	Erhöhte alkalische Phosphatase im Blut	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Anorexie, Diabetes mellitus, Gicht, Hyperlipidämie, Appetitzunahme		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Rückenschmerzen	Schmerzen der Skelettmuskulatur, Schmerzen in den Extremitäten	Arthralgie, Knochen-schmerzen, Muskelkrämpfe, Muskelschwäche, Myalgie	Gelenkversteifung, Gelenkschwellung, Versteifung der Skelettmuskulatur, Osteoarthritis	
Erkrankungen des Nervensystems	Parästhesien in den unteren Extremitäten	Schwindelanfälle, Kopfschmerzen	Parästhesien	Gedächtnisstörungen	
Psychiatrische Erkrankungen	Verminderte Libido	Libidoverlust, Depression*, Stimmungsschwankungen*	Schlaflosigkeit, Reizbarkeit	Verwirrtheit, verminderte Aktivität, Euphorie	Ängstlichkeit
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Nykturie, Harnverhalt		Harninkontinenz
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	erektile Dysfunktion (einschließlich fehlende Ejakulation, Ejakulationsstörung)	Unterleibsschmerzen	Gynäkomastie, Brustschmerzen, Hodenatrophie, Hodenschmerzen		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Dyspnoe, Nasenbluten	Orthopnoe	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hyperhidrose		Akne, Alopezie, Erythem, Pruritus, Rash, Urtikaria	Blasenausschlag, Purpura	Angioödem
Gefäßerkrankungen	Hitzewallungen	Hypertonie		Hypotonie	

* Diese Häufigkeit basiert auf Klasseneffekt-Häufigkeiten, die für alle GnRH-Agonisten zutreffen.

** Bei Patienten mit Hypophysenadenom nach der ersten Anwendung berichtet

beabsichtigte Überdosierung unwahrscheinlich. Es liegen keine Erfahrungen mit Überdosierungen beim Menschen vor. Tierversuche deuten darauf hin, dass keine anderen Wirkungen außer der beabsichtigten therapeutischen Wirkung auf die Konzentration der Sexualhormone und das Fortpflanzungssystem bei höheren Dosen von Pamorelin LA 22,5 mg auftreten. Wenn eine Überdosierung auftritt, sollte diese symptomatisch behandelt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Hormone und verwandte Mittel, Gonadotropin-Releasing-Hormon-Analoga

ATC-Code: L02AE04

Wirkungsmechanismus und pharmakodynamische Wirkungen

Triptorelin, ein GnRH-Agonist, wirkt als potenter Hemmer der Gonadotropin-Aus-

schüttung, wenn es kontinuierlich und in therapeutischen Dosen angewendet wird. Tierexperimentelle und klinische Studien haben gezeigt, dass es nach Anwendung von Triptorelin zu einem anfänglichen und vorübergehenden Anstieg des zirkulierenden Spiegels des luteinisierenden Hormons (LH), des follikelstimulierenden Hormons (FSH) und des Testosterons bei Männern bzw. des Östradiols bei Frauen kommt. Dagegen führt die längerfristige und kontinuierliche Anwendung von Triptorelin zu einer verminderten LH- und FSH-Ausschüttung und zur Unterdrückung der Steroidbiosynthese in Hoden und Ovarien.

Männer mit Prostatakarzinom

Ungefähr 2 bis 4 Wochen nach Therapiebeginn kommt es bei Männern zu einer Abnahme des Serumtestosteronspiegels in den Bereich, der normalerweise nach chirurgischer Kastration beobachtet wird. Pamorelin LA 22,5 mg ist so konzipiert, dass es 22,5 mg Triptorelin über einen Zeitraum von 6 Monaten freisetzt. Wenn das Kastrations-

niveau zum Ende des ersten Monats erreicht wurde, wird der Serumtestosteronspiegel so lange aufrechterhalten wie der Patient seine 24-wöchentlichen Injektionen erhält.

Dies führt zu einer Atrophie der akzessorischen Geschlechtsorgane. Diese Wirkungen sind im Allgemeinen nach Absetzen des Arzneimittels reversibel. Die Wirksamkeit der Behandlung kann bestimmt werden, indem der Serumspiegel für Testosteron und PSA gemessen wird. Wie während des klinischen Studienprogramms gezeigt, wurde mit Pamorelin LA 22,5 mg eine mediane relative Reduktion von 97 % für PSA im Monat 6 erreicht.

In tierexperimentellen Modellen führte die Anwendung von Triptorelin zur Hemmung des Wachstums einiger hormonsensitiver Prostatatumoren.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit beim Prostatakarzinom

Die Anwendung von Pamorelin LA 22,5 mg bei Patienten mit fortgeschrittenem Prostata-

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Zusätzlich nach Markteinführung (Häufigkeit nicht bekannt)
Augenerkrankungen			Sehbeeinträchtigung	Sehstörung
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Abdominalschmerzen	Erbrechen, Obstipation, Übelkeit	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Reaktionen an der Injektionsstelle (z. B. Schmerzen, Erythem und Entzündung)	Unwohlsein	
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeit		Anaphylaktischer Schock
Untersuchungen		Gewichtszunahme		Blutdruck erhöht, Prolaktin im Blut erhöht
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Adipositas	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen			Nackenschmerzen	Myalgie
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen		Idiopathische intrakranielle Hypertonie (Pseudotumor cerebri) (siehe Abschnitt 4.4) Konvulsionen*
Psychiatrische Erkrankungen			Stimmungsschwankungen	Affektlabilität, Depression, Nervosität
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Vaginale Blutungen (z. B. Vaginalblutung, Entzugsblutung, uterine Blutung, Vaginalausfluss, Vaginalblutung einschließlich Schmierblutung)		Brustschmerzen	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Nasenbluten	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Akne	Pruritus, Rash, Urtikaria	Angioneurotisches Ödem
Gefäßerkrankungen		Hitzewallungen		Hypertonie

* In der Zeit nach der Markteinführung wurden bei Patienten, die GnRH-Analoga, einschließlich Triptorelin, erhielten, Konvulsionen gemeldet.

karzinom als intramuskuläre Injektion von insgesamt 2 Dosen (12 Monate) ergab sowohl bei 97,5 % der Patienten die Erreichung des Kastrationsniveaus nach den ersten vier Wochen als auch bei 93 % der Patienten die Erhaltung des Kastrationsniveaus vom 2. bis zum 12. Monat der Behandlung.

Für Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom wurde in mehreren randomisierten klinischen Langzeitstudien gezeigt, dass die Androgendeprivationstherapie in Kombination mit Strahlentherapie gegenüber der alleinigen Strahlentherapie von Vorteil ist (RTOG 85-31, RTOG 86-10, EORTC 22863, D'Amico *et al.*, JAMA, 2008).

In einer randomisierten Phase III-Studie (EORTC 22961) mit 970 Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom (hauptsächlich T2c–T4, einige T1c bis T2b Patienten mit pathologischem, regionärem Lymphknotenbefall) wurde bei 483 Patienten eine Kurzzeit-Androgenentzugstherapie (6 Monate) und bei 487 Patienten eine Langzeit-Androgenentzugstherapie (3 Jahre), in Kombination mit einer Strahlentherapie, angewendet. In einer Analyse auf Nicht-Unterlegenheit wurden die begleitend und nach der Strahlentherapie angewendeten Kurzzeit- und Langzeit-Hormonbehandlungen mit GnRH-Agonisten, vor allem

Triptorelin (62,2 %) oder Goserelin (30,1 %), miteinander verglichen.

Insgesamt lag die 5-Jahres-Gesamt mortalitätsrate in den Gruppen „Kurzzeit-Hormonbehandlung“ bzw. „Langzeit-Hormonbehandlung“ bei 19,0 % bzw. 15,2 %, mit einem relativen Risiko von 1,42 (oberes einseitiges 95,71 % CI = 1,79; oder zweiseitiges 95,71 % CI = [1,09; 1,85], p = 0,65 für Nicht-Unterlegenheit und p = 0,0082 in einer post-hoc-Analyse auf Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen). Die Prostatakarzinom-spezifische 5-Jahres-Mortalität betrug in den Gruppen „Kurzzeit-Hormonbehandlung“ und „Langzeit-Hormonbehandlung“ 4,78 % bzw. 3,2 %, mit einem relativen Risiko von 1,71 (95 % CI = [1,14; 2,57], p = 0,002).

Die Beurteilung der Gesamtlebensqualität mittels QLQ-C30 ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (p = 0,37).

Der Nachweis für die Anwendung bei lokalisiertem Hochrisiko-Prostatakarzinom beruht auf veröffentlichten Studien zur Strahlentherapie in Kombination mit GnRH-Analoga. Es wurden klinische Daten aus fünf veröffentlichten Studien analysiert (EORTC 22863, RTOG 85-31, RTOG 92-02, RTOG 86-10 und D'Amico *et al.*, JAMA, 2008),

die alle den Vorteil der Kombination von GnRH-Analoga mit Strahlentherapie zeigen. Eine klare Differenzierung zwischen den entsprechenden Studienpopulationen für die Indikationen lokal fortgeschrittenes Prostatakarzinom und lokales Hochrisiko-Prostatakarzinom war in den veröffentlichten Studien nicht möglich.

Klinische Studien haben gezeigt, dass bei Patienten mit metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom die gemeinsame Gabe von Abirateronacetat, einem Androgen-Biosynthese-Inhibitor oder Enzalutamid, einem Androgenrezeptor-Inhibitor und GnRH-Analoga wie Triptorelin von Vorteil ist.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit bei Kindern mit Pubertas praecox

In einer nicht-komparativen klinischen Studie wurden 44 Kinder mit zentraler Pubertas praecox (39 Mädchen und 5 Jungen) mit insgesamt zwei intramuskulären Injektionen Pamorelin LA 22,5 mg über 12 Monate (48 Wochen) behandelt. Die Unterdrückung der stimulierten LH-Konzentrationen auf präpubertäre Spiegel wurde bei 95,5 % der Patienten bis zum Monat 3 und bei 93,2 % bzw. 97,7 % der Patienten im Monat 6 bzw. 12 erreicht.

Die Folge ist eine Regression oder Stabilisierung der sekundären Geschlechtsmerkmale und eine Verlangsamung der beschleunigten Knochenreifung und des Wachstums.

Bei Mädchen kann die anfängliche Stimulation der Eierstöcke zu Behandlungsbeginn, gefolgt von behandlungsbedingtem Östrogenentzug, im ersten Monat zu einer leichten bis moderaten vaginalen Blutung führen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach einer intramuskulären Einzelinjektion von Pamorelin LA 22,5 mg bei Patienten mit Prostatakarzinom war t_{\max} 3 (2–12) Stunden und C_{\max} (0–169 Tage) war 40,0 (22,2–76,8) ng/ml.

Bei Kindern mit Pubertas praecox war t_{\max} 4 (2–8) Stunden und C_{\max} (0–169 Tage) war 39,9 (19,1 bis 107,0) ng/ml.

Eine Akkumulation von Triptorelin wurde während der 12-monatigen Behandlung nicht beobachtet.

Verteilung

Ergebnisse pharmakokinetischer Untersuchungen, die bei gesunden Männern durchgeführt wurden, weisen darauf hin, dass nach intravenöser (i. v.) Bolusverabreichung Triptorelin entsprechend einem 3-Kompartiment-Modell verteilt und eliminiert wird und die entsprechenden Halbwertszeiten bei ungefähr 6 Minuten, 45 Minuten und 3 Stunden liegen.

Bei gesunden männlichen Probanden betrug das Verteilungsvolumen von Triptorelin im Steady-state-Zustand nach i. v. Anwendung von 0,5 mg Triptorelinacetat ca. 30 l. Da es keine Hinweise darauf gibt, dass sich Triptorelin in klinisch relevanten Konzentrationen an Plasmaproteine bindet, sind Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln aufgrund einer Verdrängung vom Bindungsort unwahrscheinlich.

Biotransformation

Triptorelin-Metaboliten sind beim Menschen nicht nachgewiesen worden. Humanpharmakokinetische Daten deuten jedoch darauf hin, dass durch Gewebsabbau entstandene C-terminale Fragmente entweder in den Geweben vollständig abgebaut, im Plasma rasch weiter abgebaut oder über die Nieren ausgeschieden werden.

Elimination

Triptorelin wird sowohl über die Leber als auch über die Nieren ausgeschieden. Nach i. v. Anwendung von 0,5 mg Triptorelin bei gesunden männlichen Probanden wurden 42 % der Dosis als unverändertes Triptorelin im Urin ausgeschieden; dieser Prozentsatz erhöhte sich bei Patienten mit beeinträchtigter Leberfunktion auf 62 %. Da die Kreatinin-Clearance (Cl_{creat}) bei gesunden Probanden 150 ml/min und bei Personen mit beeinträchtigter Leberfunktion nur 90 ml/min betrug, deutet dies darauf hin, dass die Leber ein Hauptort der Triptorelin-Elimination ist. Bei diesen gesunden Probanden betrug die tatsächliche terminale Halbwertszeit von Triptorelin 2,8 Stunden und die Triptorelin-Gesamtklearance 212 ml/min, wobei letztere von einer Kombination aus hepatischer und renaler Elimination abhängig war.

Andere spezielle Patientengruppen

Nach i. v. Anwendung von 0,5 mg Triptorelin bei Patienten mit mäßiger Niereninsuffizienz (Cl_{creat} 40 ml/min) hatte Triptorelin eine Eliminationshalbwertszeit von 6,7 Stunden, bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Cl_{creat} 8,9 ml/min) von 7,81 Stunden und bei Patienten mit beeinträchtigter Leberfunktion (Cl_{creat} 89,9 ml/min) von 7,65 Stunden.

Die Auswirkungen von Alter und Rasse auf die Pharmakokinetik von Triptorelin wurden nicht systematisch untersucht. Jedoch weisen pharmakokinetische Daten, die an jungen gesunden männlichen Freiwilligen im Alter zwischen 20 und 22 Jahren mit einer erhöhten Kreatinin-Clearance (ungefähr 150 ml/min) erhoben wurden, darauf hin, dass Triptorelin bei jungen Personen doppelt so schnell eliminiert wird. Das hängt mit der Tatsache zusammen, dass die Triptorelin-Clearance mit der Kreatinin-Gesamtklearance korreliert, die bekanntermaßen mit zunehmendem Alter abnimmt.

Aufgrund der großen therapeutischen Breite von Triptorelin und da es sich bei Pamorelin LA 22,5 mg um eine Depotformulierung handelt, wird bei Patienten mit Beeinträchtigung der Leber- oder Nierenfunktion keine Dosisanpassung empfohlen.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Die Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Triptorelin ist nicht einfach zu bestimmen, da sie nicht-linear und von der Zeit abhängig ist. Nach primärer Anwendung an zuvor unbehandelten Personen verursacht Triptorelin eine dosisabhängige Zunahme der Freisetzung von LH und FSH.

Bei Anwendung als Depotformulierung stimuliert Triptorelin während der ersten Tage nach der Anwendung die LH- und FSH-Sekretion sowie als Folge die Testosteronsekretion. Wie aus den Ergebnissen der verschiedenen Bioäquivalenzstudien hervorgeht, wird die maximale Testosteronzunahme nach etwa 4 Tagen mit einem entsprechenden maximalen Plasmaspiegel erreicht, der unabhängig von der Freisetzungsrate des Triptorelins ist. Diese initiale Anregung bleibt trotz kontinuierlicher Triptorelin-Exposition nicht erhalten und wird von einer progressiven und äquivalenten Abnahme der Testosteronspiegel gefolgt. Auch in diesem Fall kann das Ausmaß der Triptorelin-Exposition merklich variieren, ohne dass die Gesamtwirkung auf den Testosteronspiegel beeinflusst wird.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die Toxizität von Triptorelin auf nicht genitale Organe ist gering.

Die beobachteten Effekte resultierten hauptsächlich aus der Übersteigerung der pharmakologischen Wirkung von Triptorelin.

In Studien zur chronischen Toxizität bei klinisch relevanten Dosen führte Triptorelin zu makro- und mikroskopischen Veränderungen der Fortpflanzungsorgane bei männlichen Ratten, Hunden und Affen. Diese werden als Reaktion der Unterdrückung der Gonadenfunktion durch die pharmakologische Aktivität des Wirkstoffs angesehen. Die Veränderungen gingen während der

Erholungsphase teilweise zurück. Nach subkutaner Anwendung von 10 µg/kg an Ratten an den Tagen 6 bis 15 der Gestation hatte Triptorelin keine embryotoxische, teratogene oder sonstige Wirkung auf die Entwicklung der Nachkommen (F1-Generation) oder auf ihre Fortpflanzungsleistung. Bei 100 µg/kg wurden eine Verringerung der mütterlichen Gewichtszunahme und eine erhöhte Anzahl von Resorptionen beobachtet.

Triptorelin ist weder *in vitro* noch *in vivo* mutagen. Die Anwendung bei Mäusen zeigte keine onkogene Wirkung von Triptorelin bei einer Dosierung bis zu 6.000 µg/kg nach 18 Monaten Behandlung. Eine 23-monatige Kanzerogenitätsstudie bei Ratten zeigte ein fast 100%iges Auftreten gutartiger Hypophysentumoren bei jeder Dosisstufe, die zum frühzeitigen Tod führten. Das erhöhte Vorkommen von gutartigen Hypophysentumoren bei Ratten ist ein häufig vorkommender Effekt bei der Behandlung mit GnRH-Agonisten. Die klinische Relevanz ist nicht bekannt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver:

Polyglactin (25:75)
Polyglactin(15:85)-dodecylester
Mannitol (Ph. Eur.)
Carmellose-Natrium
Polysorbat 80

Lösungsmittel:

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

Nach Zubereitung sofort anwenden.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Injektionssuspension sofort angewendet werden. Wenn sie nicht sofort angewendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich, die nicht länger als 24 Stunden bei 2 °C–8 °C betragen sollte.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflasche mit Pulver: 6-ml-Durchstechflasche mit Septum, transparent, hellbraun (Glastyp I) mit Butylgummistopfen und Aluminium-Kappe mit dunkelgrünen Schnappdeckel.

Lösungsmittelampulle: transparente, farblose Ampulle (Glastyp I) mit 2 ml sterilem Lösungsmittel zur Herstellung der Injektionssuspension.

Originalpackung mit

1 Durchstechflasche, 1 Lösungsmittelampulle und 1 Blisterpackung mit 1 Einwegspritze und 2 Injektionsnadeln.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Injektionssuspension muss mittels einer sterilen Arbeitsweise hergestellt werden und es darf nur die Ampulle mit Lösungsmittel zur Injektion verwendet werden.

Die Anweisungen für die Herstellung, nachstehend und in der Gebrauchsinformation, sind genau zu beachten.

Das Lösungsmittel muss unter Benutzung der beige packten Nadel (20 G, ohne Sicherheitssystem) in die beige packte Spritze aufgezogen und in die Durchstechflasche, die das Pulver enthält, überführt werden. Zur Herstellung der Suspension muss die Durchstechflasche leicht hin und her geschwenkt werden, so lange bis eine homogene, milchige Suspension entsteht. Drehen Sie die Durchstechflasche nicht um.

Es ist wichtig zu überprüfen, dass sich kein ungelöstes Pulver mehr in der Durchstechflasche befindet. Die erhaltene Suspension muss dann, ohne die Durchstechflasche umzudrehen, zurück in die Spritze aufgezogen werden. Die Nadel muss dann getauscht und die Injektionsnadel (20 G, mit Sicherheitssystem) zur Verabreichung des Produkts verwendet werden.

Da das Produkt eine Suspension darstellt, muss die Injektion unmittelbar nach der Zubereitung erfolgen, um ein Präzipitat (Ausfällung) zu verhindern.

Nur zum einmaligen Gebrauch. Benutzte Nadeln, jede nicht verwendete Suspension oder andere Abfallstoffe müssen in Übereinstimmung mit lokalen Anforderungen verworfen werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Medipha Santé
Les Fjords - Immeuble Oslo
19 avenue de Norvège
91953 Courtaboeuf Cedex
Frankreich

Mitvertrieb:

Ipsen Pharma GmbH
Einsteinstraße 174
D-81677 München
Tel.: +49 89 262043289

8. ZULASSUNGSNUMMER

73771.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
28. Januar 2010

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 26. April 2019

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

