Pamorelin® LA 11,25 mg-Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Eine Durchstechflasche enthält Triptorelinembonat entsprechend einer Menge von 11,25 mg Triptorelin.
Nach dem Auflösen in 2 ml Lösungsmittel enthält 1 ml der zubereiteten Suspension 5,625 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 11,25 mg ist indiziert zur Behandlung des

- lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden, hormonabhängigen Prostatakarzinoms.
- lokal fortgeschrittenen, hormonabhängigen Prostatakarzinoms; begleitend zur und nach der Strahlentherapie.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Pamorelin LA 11,25 mg-Dosis beträgt 11,25 mg Triptorelin
(1 Durchstechflasche), die alle 3 Monate (12 Wochen) als intramuskuläre Einzelinjektion verabreicht wird.
Klinische Daten haben gezeigt, dass bei lokal fortgeschrittenem, hormonabhängigem Prostatakarzinom, eine begleitend und nach der Strahlentherapie eingesetzte 3-jährige Androgenentzugstherapie einer 6-monatigen vorzuziehen ist (siehe auch Abschnitt 5.1). In medizinischen Leitlinien wird für Patienten (T3-T4), 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

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Pamorelin LA 11,25 mg wurden bei Neugeborenen, Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen nicht nachgewiesen, deshalb ist Pamorelin LA 11,25 mg bei diesen Altersgruppen nicht anzuwenden.

Art der Anwendung

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

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

Da Pamorelin LA 11,25 mg eine Suspension aus einem Mikrogranulat ist, muss eine unbeabsichtigte intravaskuläre Injektion unbedingt vermieden werden.
Pamorelin LA 11,25 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 des Arzneimittels (siehe auch Abschnitt 4.8).

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 Arzneimitteln, 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.
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 (Aufflammen 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 vertebralen 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 3-monatliche (12-wöchentliche) Injektion erhalten. Die Wirksamkeit der Behandlung kann durch die Messung der Serumspiegel von Testosteron und prostataspezifischem 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.
Androgendeprivationstherapie 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 11,25 mg das Nutzen-Risiko-Verhältnis einschließlich des Potenzials für Torsade de Pointes bewerten.
Zusätzlich ergaben epidemiologische Daten, dass bei Patienten während der Androgenentzugstherapie Änderungen im Stoffwechsel (z.B. Glucoseintoleranz) 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.
Aufgrund der möglichen Entstehung von Hämatomen an der Injektionsstelle ist bei intramuskulärer Injektion bei Patienten, die mit Antikoagulantien behandelt werden, Vorsicht geboten.
Die Anwendung von Triptorelin in therapeutischen Dosen bewirkt eine Unterdrückung des hypophysären gonadalen Systems. Die normale Funktion ist üblicherweise nach Beendigung der Behandlung wieder hergestellt. Während der Behandlung und nach Abbruch der Behandlung mit GnRH-Analoga durchgeführte diagnostische Hypophysen-Gonaden-Funktionstests können daher irreführend sein.
Pamorelin LA 11,25 mg enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis, d.h. ist nahezu natriumfrei.

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 Androgendeprivationstherapie das QT-Intervall verlängern kann, ist die gleichzeitige Anwendung von Pamorelin LA 11,25 mg mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QT- Intervall verlängern oder Arzneimitteln, wie Klasse IA- (z.B. Chinidin, Disopyramid) oder Klasse III-Antiarrhythmika (z.B. Amiodaron, Sotalol, Dofetilid, Ibutilid), die Torsade de Pointes auslösen können, 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

Pamorelin LA 11,25 mg ist nicht für die Anwendung bei Frauen vorgesehen.
Tierexperimentelle Studien zeigten Auswirkungen auf die Reproduktionsparameter (siehe Abschnitt 5.3).

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 zugrunde liegenden Erkrankung auftreten.

4.8 Nebenwirkungen

Da Patienten, die an lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem, hormonabhängigem Prostatakarzinom leiden, im Allgemeinen älter sind und bei dieser Altersgruppe auch häufig andere Krankheiten zusammen-

treffen, 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).

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		
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	
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			Anorexie,		

Ernährungsstörungen			Diabetes mellitus, Gicht, Hyperlipidämie, Appetitzunahme		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Rückenschmerzen	Schmerzen der Skelettmuskulatur, Schmerzen in den Extremitäten	Arthralgie, Knochenschmerzen, 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.

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 (Aufflammen 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 Krankheitssymptome, entweder zu einer Harnröhrenobstruktion oder einer Rückenmarkskompression infolge von Metastasen. Daher sollten Patienten, die an vertebralen Metastasen und/oder an einer Obstruktion des oberen oder unteren Harntrakts leiden, während der ersten Therapiewochen engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 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 fälschlichen Diagnose von Knochenmetastasen kommen.

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 ermög-

licht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: +43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at

4.9 Überdosierung

Die pharmakologischen Eigenschaften von Pamorelin LA 11,25 mg und seine Anwendungsart machen eine versehentliche oder beabsichtigte Überdosierung unwahrscheinlich. Es liegen keine Erfahrungen mit Überdosierungen am 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 11,25 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-Ausschüttung, wenn es kontinuierlich und in therapeutischen Dosen verabreicht wird. Studien an männlichen Tieren und an Männern haben gezeigt, dass es nach Verabreichung von Triptorelin zu einem anfänglichen und vorübergehenden Anstieg des zirkulierenden Spiegels des luteinisierenden Hormons (LH), des follikelstimulierenden Hormons (FSH) und des Testosterons kommt.
Dagegen führt die längerfristige und kontinuierliche Verabreichung von Triptorelin zu einer verminderten LH- und FSH-Ausschüttung und zur Unterdrückung der Steroidbiosynthese in Hoden und Ovarien. 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. Dies führt zu einer Atrophie der akzessorischen Geschlechtsorgane. Diese Wirkungen sind im Allgemeinen nach Absetzen des Arzneimittels reversibel.
In tierexperimentellen Modellen führte die Verabreichung von Triptorelin zur Hemmung des Wachstums einiger hormonsensitiver Prostatatumoren.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Verabreichung von Pamorelin LA 11,25 mg bei Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom als intramuskuläre Injektion von insgesamt 3 Dosen (9 Monate) ergab bei 97,6% und 92,5% der Patienten, die die 3- bzw. die 1-Monatsform erhielten, sowohl die Erreichung des Kastrationsniveaus nach den ersten vier Wochen als auch die Erhaltung des Kastrationsniveaus von Testosteron vom 2. bis zum 9. Monat der Behandlung.
In einer randomisierten Phase III-Studie mit 970 Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom (T2c-T4) 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-Gesamtmortalitätsrate 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 Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass eine Strahlentherapie mit 3-jähriger Androgenentzugstherapie einer Strahlentherapie mit 6-monatiger Androgenentzugstherapie vorzuziehen ist.
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.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach einer intramuskulären Einzelinjektion von Pamorelin LA 11,25 mg bei Patienten mit Prostatakarzinom war t_{max} 2 (2 – 6) Stunden und C_{max} (0 – 85 Tage) war 37,1 (22,4 - 57,4) ng/ml. Eine Akkumulation von Trip-

torelin wurde während der 9-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. Verabreichung 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. Verabreichung 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-Gesamtclearance 212 ml/min, wobei letztere von einer Kombination aus hepatischer und renaler Elimination abhängig war.

Andere spezielle Patientengruppen

Nach i.v. Verabreichung 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-Gesamtclearance korreliert, die bekanntermaßen mit zunehmendem Alter abnimmt.

Aufgrund des großen Sicherheitsbereichs von Triptorelin und da es sich bei Pamorelin LA 11,25 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 Verabreichung an zuvor unbehandelte Personen verursacht Triptorelin eine dosisabhängige Zunahme der Freisetzung von LH und FSH.

Bei Verabreichung als Depotformulierung stimuliert Triptorelin während der ersten Tage nach der Verabreichung 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 Verabreichung 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:
Poly (glycolsäure-co-milchsäure)
Mannitol
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

3 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

6 ml Durchstechflasche (Glastyp I) mit Bromobutylgummistopfen und Aluminium-Schnappdeckel.
Lösungsmittelampulle (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.
- 2 Durchstechflaschen, 2 Lösungsmittelampullen und 2 Blisterpackungen mit je 1 Einwegspritze und je 2 Injektionsnadeln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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 beigepackten Nadel (20 G, ohne Sicherheitssystem) in die beigepackte 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.

7. Inhaber der Zulassung

Ipsen Pharma GmbH
76275 Ettlingen
Deutschland
Vertrieb:
Pharma Logistik Austria GmbH
Feldgasse 19
4600 Wels

8. Zulassungsnummer
1–25892
9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung
20. Juni 2005 / 18. März 2009
10. Stand der Information
März 2016
Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht
Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.
Verfügbare Packungsgrößen in Österreich
1 Durchstechflasche, 1 Lösungsmittelampulle und 1 Blisterpackung mit 1 Einwegspritze und 2 Injektionsnadeln.