

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Pamorelin® LA 3,75 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektions-suspension

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Durchstechflasche enthält Triptorelin-embonat entsprechend einer Menge von 3,75 mg Triptorelin.

Nach dem Auflösen in 2 ml Lösungsmittel enthält 1 ml der zubereiteten Suspension 1,875 mg Triptorelin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektions-suspension.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**Prostatakarzinom

Pamorelin LA 3,75 mg ist indiziert zur Behandlung des

- lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden, hormonabhängigen Prostatakarzinoms.
- lokalisierten Hochrisiko- oder lokal fortgeschrittenen, hormonabhängigen Prostatakarzinoms in Kombination mit Strahlentherapie. Siehe Abschnitt 5.1.

Mammakarzinom

Zur adjuvanten Behandlung in Kombination mit Tamoxifen oder einem Aromatasehemmer bei Frauen mit Hormonrezeptor-positivem Brustkrebs im Frühstadium und hohem Rezidiv-Risiko, für die der prämenopausale Status nach Chemotherapie bestätigt ist (siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 4.8 und 5.1).

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierungProstatakarzinom

Die empfohlene Pamorelin LA 3,75 mg-Dosis beträgt 3,75 mg Triptorelin (1 Durchstechflasche), die einmal monatlich (alle 4 Wochen) als subkutane oder intramuskuläre Einzelinjektion verabreicht 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.

Mammakarzinom

Die empfohlene Pamorelin LA 3,75 mg-Dosis beträgt 3,75 mg Triptorelin (1 Durchstechflasche); diese Dosis wird einmal monatlich (alle 4 Wochen) als intramuskuläre Injektion in Kombination mit Tamoxifen oder einem Aromatasehemmer (AI) verabreicht.

Mit Triptorelin sollte nach Abschluss der Chemotherapie begonnen werden, sobald der prämenopausale Status bestätigt ist (siehe Abschnitt 4.4).

Die Behandlung mit Triptorelin muss mindestens 6-8 Wochen vor der Behandlung mit Aromatasehemmern begonnen werden. Vor Beginn der Behandlung mit Aromatasehemmern sollten mindestens zwei Triptorelin-Injektionen (mit einem Zeitabstand von 4 Wochen zwischen den Injektionen) gegeben werden.

Während der Behandlung mit einem Aromatasehemmer darf die Behandlung mit Triptorelin nicht unterbrochen werden, um eine erneute Zunahme des zirkulierenden Östrogens bei prämenopausalen Frauen zu vermeiden.

Für die adjuvante Behandlung in Kombination mit anderen Hormontherapien beträgt die empfohlene Behandlungsdauer bis zu 5 Jahre.

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 3,75 mg wurden bei Neugeborenen, Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen nicht nachgewiesen, deshalb ist Pamorelin LA 3,75 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 3,75 mg eine Suspension aus einem Mikrogranulat ist, muss eine unbeabsichtigte intravaskuläre Injektion unbedingt vermieden werden.

Pamorelin LA 3,75 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).
- Schwangerschaft und Stillzeit.
- Bei prämenopausalem Brustkrebs: Beginn mit Aromatasehemmern, bevor eine ausreichende Ovarsuppression mit Triptorelin erreicht wurde (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

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.

Die Anwendung des Arzneimittels Pamorelin LA 3,75 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 (Aufblammen 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 monatliche (4-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 Orchiectomie oder durch Anwendung von GnRH-Analoga, ist mit einem erhöhten Risiko für Knochenbruch 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 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) 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 3,75 mg enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis, d. h. ist nahezu natriumfrei.

Bei Frauen

Vor Verschreibung von Pamorelin sollte sichergestellt werden, dass die Patientin nicht schwanger ist.

Die Anwendung von GnRH-Agonisten verursacht während einer 6-monatigen Behandlungsdauer eine voraussichtliche Abnahme der Knochenmineraldichte von durchschnittlich 1 % pro Monat. Jede 10 %-ige Abnahme der Knochenmineraldichte ist mit einem etwa 2- bis 3-fach erhöhten Frakturrisiko verbunden.

Für Patientinnen mit bestehender Osteoporose oder mit Risikofaktoren für Osteoporose (z. B. chronischer Alkoholmissbrauch, Rauchen, Langzeittherapie mit Arzneimitteln, die zur Abnahme der Knochenmineraldichte führen, wie z. B. Antikonvulsiva oder Kortikoide, Osteoporose in der Familie bei Anamnese, Mangelernährung wie z. B. Anorexia nervosa) sind keine spezifischen Daten verfügbar. Da diese Patientinnen durch die Abnahme der Knochenmineraldichte voraussichtlich noch stärker beeinträchtigt sind, sollte die Behandlung mit Triptorelin individuell betrachtet und nur dann eingeleitet werden, wenn nach sehr sorgfältiger Abwägung, die Vorteile der Behandlung das Risiko überwiegen. Es sollten zusätzliche Maßnahmen ergriffen werden, um dem Verlust der Knochenmineraldichte entgegenzuwirken.

Mammakarzinom

Um eine ausreichende Unterdrückung der Ovarien bei prämenopausalen Frauen zu gewährleisten, sollte Triptorelin mindestens 6-8 Wochen vor Beginn der Behandlung mit Aromatasehemmern injiziert werden; die monatlichen Triptorelin-Injektionen sollten planmäßig und ohne Unterbrechung während der gesamten Therapie mit Aromatasehemmern verabreicht werden.

Frauen, die bei Brustkrebs-Diagnose prämenopausal sind und nach der Chemotherapie amenorrhöisch werden, könnten ggf. eine kontinuierliche Östrogenproduktion der Ovarien aufweisen. Unabhängig vom Menstruationsstatus sollte der prämenopausale Status nach Chemotherapie und vor Beginn der Behandlung mit Triptorelin durch Bestimmung der Konzentrationen von Östradiol und follikelstimulierendem Hormon (FSH) innerhalb der Referenzbereiche für prämenopausale Frauen bestätigt sein, um eine unnötige Behandlung mit Triptorelin bei durch Chemotherapie induzierter Menopause zu vermeiden. Nach Beginn der Behandlung mit Triptorelin ist es wichtig, eine ausreichende Unterdrückung der Ovarien (Gonadotropin-Analoga-induzierte Menopause) durch fortlaufende Beurteilung von zirkulierendem FSH und Östradiol zu bestätigen, sofern für diese Untergruppe von Frauen, in Übereinstimmung mit den aktuellen Empfehlungen der klinischen Leitlinien, die Therapie mit einem Aromatasehemmer in Betracht kommt. Dementsprechend sollte die Unterdrückung der Ovarien durch niedrige Konzentrationen von FSH und Östradiol im Blut vor Beginn der Behandlung mit einem Aromatasehemmer bestätigt sein, und die Messungen sollten alle drei Monate während der Kombinationstherapie mit Triptorelin und einem Aromatasehemmer wiederholt werden. Dies ist erforderlich, um den von Aromatasehemmern induzierten erneuten Anstieg (Rebound) des zirkulierenden Östrogens, mit daraus resultierenden Auswirkungen auf den Brust-

krebs, zu vermeiden. Anzumerken ist, dass die Spiegel an zirkulierendem FSH als Reaktion auf die durch Gonadotropin-Analoga induzierte Unterdrückung der Ovarien (induzierte Menopause) abnehmen, anders als bei einer natürlichen Menopause, bei der die FSH-Spiegel erhöht sind.

Triptorelin ist, wenn es als adjuvante Therapie in Kombination mit Tamoxifen oder einem Aromatasehemmer verwendet wird, mit einem hohen Risiko für Osteoporose assoziiert. Osteoporose wurde nach Anwendung von Triptorelin in Kombination mit einem Aromatasehemmer häufiger berichtet als in Kombination mit Tamoxifen (39 % vs. 25 %).

Die Knochenmineraldichte sollte vor Beginn der Behandlung mit Triptorelin bestimmt werden, insbesondere bei Frauen mit multiplen Risikofaktoren für Osteoporose. Diese Patientinnen sollten engmaschig überwacht werden, und die Behandlung oder Prophylaxe von Osteoporose sollte ggf. eingeleitet werden.

Die Behandlung von prämenopausalen Frauen mit Hormonrezeptor-positivem Brustkrebs im Frühstadium mit Triptorelin in Kombination mit Tamoxifen oder einem Aromatasehemmer sollte erst nach sorgfältiger individueller Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen.

Patientinnen, bei denen die Behandlung mit Triptorelin eingestellt wurde, sollten auch die Aromatasehemmer innerhalb eines Monats nach der letzten Triptorelin-Gabe (1-Monats-Formulierung) absetzen.

Das Risiko von Muskel-Skelett-Erkrankungen (einschließlich Gelenk- oder muskuloskeletalen Schmerzen) beträgt bei Anwendung von Triptorelin in Kombination mit einem Aromatasehemmer ca. 89 % und in Kombination mit Tamoxifen ca. 76 %.

Hyperglykämie und Diabetes wurden bei Anwendung von Triptorelin in Kombination mit Exemestan oder mit Tamoxifen als Nebenwirkungen mit der Häufigkeit „häufig“ identifiziert (siehe Abschnitt 4.8). Prämenopausale Frauen mit Brustkrebs, die Triptorelin in Kombination mit Exemestan oder Tamoxifen erhalten, sollten regelmäßig auf Risikofaktoren für Diabetes durch Kontrolle des Blutzuckers überwacht werden; ggf. sollte eine geeignete antidiabetische Behandlung gemäß nationaler Richtlinien eingeleitet werden.

Depressionen traten in allen Behandlungsgruppen der TEXT- und SOFT-Studien bei ca. 50 % der Patientinnen, die mit Triptorelin in Kombination mit Tamoxifen oder Exemestan behandelt wurden, auf. Weniger als 5 % der Patientinnen wiesen eine schwere Depression (Grad 3-4) auf. Die Patientinnen sollten entsprechend informiert und beim Auftreten von Symptomen angemessen behandelt werden. Patientinnen mit bekannter Depression oder Depressionen in der Anamnese sollten während der Therapie sorgfältig überwacht werden.

Besondere Aufmerksamkeit sollte auf die Produktinformation zu Exemestan und Tamoxifen im Hinblick auf relevante Sicherheitsinformationen gelegt werden, wenn diese in Kombination mit Triptorelin angewendet werden.

Eine Chemotherapie kann vorübergehende Amenorrhoe oder einen dauerhaften Verlust der Ovar-Funktion aufgrund zytotoxischer Schädigung von Gonadengewebe induzieren. Die Aufrechterhaltung des prämenopausalen Status sollte nach Beendigung der Chemotherapie gemäß klinischer Leitlinien durch Konzentrationsbestimmungen von Östradiol und FSH innerhalb der Referenzbereiche für prämenopausale Frauen bestätigt 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 3,75 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
Eine Schwangerschaft sollte vor Verschreibung von Pamorelin ausgeschlossen sein. Triptorelin darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, da die

gleichzeitige Anwendung von GnRH-Agonisten mit einem theoretischen Risiko für Aborte oder fötale Anomalien verbunden ist. Vor der Behandlung sollten Frauen im gebärfähigen Alter sorgfältig untersucht werden, um eine Schwangerschaft auszuschließen. Nichthormonelle Verhütungsmethoden sollten während der Therapie und bis zum Wiedereintreten der Menstruation angewendet werden.

Stillzeit
Triptorelin darf während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität
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

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 (Aufblühen des Tumors) kommen; dies manifestiert sich zumeist in einer Zunahme der Harntrakt-assoziierten Symptome (< 2 %) und Metastasenschmerzen (5 %), die symptomatisch behandelt werden können. Diese

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

Fortsetzung Tabelle auf Seite 4

Fortsetzung Tabelle

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Zusätzlich nach Markteinführung (Häufigkeit nicht bekannt)
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 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	erektiler 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.

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 vertebrenalen 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 falschen 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 Gonadenthorone in die Thymusrückbildung involviert sind.

Bei anderen Triptorelin-Präparaten wurde nach subkutaner Injektion gelegentlich über druckempfindliche Infiltrate an der Injektionsstelle berichtet.

Bei Patienten, die eine Langzeittherapie mit GnRH-Analoga in Kombination mit Strahlentherapie erhalten, können mehr Nebenwirkungen auftreten; diese sind meist gastrointestinal und mit der Strahlentherapie assoziiert.

Allgemeine Verträglichkeit bei Frauen (siehe Abschnitt 4.4)

Auf Basis der verfügbaren klinischen Daten für Frauen, die mit Triptorelin, jedoch nicht zur adjuvanten Behandlung von Brustkrebs (kurzfristige Behandlungsdauer bis zu 6 Monaten) behandelt wurden, stehen folgende Informationen zur Verfügung: Infolge der verringerten Östrogenspiegel sind die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen (bei 10 % der Frauen (oder mehr)) Kopf-

schmerzen, verringerte Libido, Schlafstörungen, Stimmungsbeeinträchtigung, Dyspareunie, Dysmenorrhoe, Genitalblutung, ovarielles Hyperstimulationssyndrom, Ovarhypertrophie, Beckenschmerzen, Bauchschmerzen, vulvovaginale Trockenheit, Hyperhidrose, Hitzewallungen.

Nachfolgende Nebenwirkungen, von denen angenommen wird, dass sie zumindest möglicherweise mit einer Triptorelin-Behandlung assoziiert sind, wurden berichtet. Von den meisten ist bekannt, dass sie mit biochemischer oder chirurgischer Kastration zusammenhängen.

Die Häufigkeit der Nebenwirkungen ist wie folgt klassifiziert: Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$). Für die nach der Markteinführung gemeldeten Nebenwirkungen kann keine Häufigkeit bestimmt werden. Folglich werden sie mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ gelistet.

Siehe Tabelle auf Seite 5

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Häufigkeit nicht bekannt
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>		Überempfindlichkeit		Anaphylaktischer Schock
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>			Appetitabnahme, Flüssigkeitseinlagerung	
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>	Schlafstörungen (inklusive Schlaflosigkeit), Stimmungsschwankungen, verminderte Libido	Depression*, Nervosität	Affektlabilität, Ängstlichkeit, Depression**, Desorientierung	Verwirrtheit
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	Kopfschmerzen	Schwindelanfälle	Dysgeusie, Hypoästhesie, Bewusstlosigkeit, Gedächtnisstörungen, Konzentrationschwäche, Parästhesien, Tremor	
<i>Augenerkrankungen</i>			Augentrockenheit, Sehbeeinträchtigung	Sehstörung
<i>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</i>			Vertigo	
<i>Herzkrankungen</i>			Herzklopfen	
<i>Gefäßerkrankungen</i>	Hitzewallungen			Hypertonie
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>			Dyspnoe, Nasenbluten	
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>		Übelkeit, Abdominalschmerzen, abdominale Beschwerden	Bauchauftreibung, trockener Mund, Blähungen, Schleimhautulzeration, Erbrechen	Diarrhoe
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>	Akne, Hyperhidrose, Seborrhoe		Alopezie, Hauttrockenheit, Hirsutismus, Onychoklasie, Pruritus, Rash	Angioödem, Urtikaria
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i>		Arthralgie, Muskelkrämpfe, Schmerzen in den Extremitäten	Rückenschmerzen, Myalgie	Muskelschwäche
<i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</i>	Brusterkrankung, Dyspareunia, vaginale Blutungen (einschl. Vaginalblutung, Entzugsblutung), ovarielles Hyperstimulationssyndrom, Ovarhypertrophie, Beckenschmerzen, vulvovaginale Trockenheit	Brustschmerzen	Koitale Blutung, Zystozele, Menstruationsbeschwerden (einschließlich Dysmenorrhoe, Metrorrhagie und Menorrhagie), Ovarialzyste, Vaginalausfluss	Amenorrhoe
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	Asthenie	Reaktionen an der Injektionsstelle (einschl. Schmerzen, Schwellung, Erythem und Entzündung), peripheres Ödem		Fieber, Unwohlsein
<i>Untersuchungen</i>		Gewichtszunahme	Gewichtsabnahme	Alkalische Phosphatase im Blut erhöht, Blutdruck erhöht

Die Tabelle der Nebenwirkungen basiert auf klinischen Daten, die mit verschiedenen Triptorelin-Formulierungen und in anderen Indikationen als Brustkrebs (z. B. weibliche Unfruchtbarkeit, Endometriose und präoperative Behandlung von Uterusfibromen) erhoben wurden und auf Klasseneffekten der GnRH-Agonisten.

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

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

Zu Beginn der Behandlung können sich die Symptome der Endometriose einschließlich Beckenschmerzen, Dysmenorrhoe während des anfänglichen vorübergehenden Anstiegs der Plasma-Östradiolspiegel sehr häufig ($\geq 10\%$) verschlechtern. Diese Symptome sind vorübergehend und verschwinden normalerweise nach 1 oder 2 Wochen. Genitalblutungen einschließlich Menorrhagie, Metrorrhagie können im Monat nach der ersten Injektion auftreten.

Bei der Behandlung von Unfruchtbarkeit kann die Kombination mit Gonadotropinen zu einem ovariellen Hyperstimulationssyndrom führen. Ovarhypertrophie, Becken- und/oder Bauchschmerzen könnten auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Langzeitanwendung von GnRH-Analoga kann zu Knochenverlust führen, der ein Risikofaktor für Osteoporose ist.

Mammakarzinom

Die häufigsten mit der Behandlung mit Triptorelin für bis zu 5 Jahren assoziierten Nebenwirkungen in Kombination mit Tamoxifen oder einem Aromatasehemmer, wie in den TEXT- und SOFT-Studien beobachtet, waren Hitzewallungen, Beeinträchtigung des Bewegungsapparates, Müdigkeit, Schlaflosigkeit, Hyperhidrose, vulvovaginale Trockenheit und Depression.

Die Häufigkeiten der Nebenwirkungen, die mit Triptorelin in Kombination mit Tamoxifen (N = 2.325) oder Exemestan (N = 2.318) berichtet wurden, sind in nachfolgender Tabelle gelistet. Die Klassifizierungen sind wie folgt: Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$).

Siehe Tabelle

Die oben genannten Nebenwirkungen sollten zusätzlich zu den Triptorelin-bedingten Nebenwirkungen, die in der vorherigen Tabelle für Männer und Frauen gelistet wurden, gesehen werden, um das Nebenwirkungsprofil für den Einsatz von OFS (Ovarialfunktionssuppression) in Kombination mit Exemestan oder Tamoxifen vollständig zu beschreiben.

Über Osteoporose wurde bei der Anwendung von Triptorelin in Kombination mit Exemestan häufiger berichtet als bei der Anwendung in Kombination mit Tamoxifen (39% vs. 25%) (siehe Abschnitt 4.4).

Beeinträchtigung des Bewegungsapparates und Frakturen wurden ebenfalls häufiger in Kombination mit Exemestan berichtet als in Kombination mit Tamoxifen (89% vs. 76% bzw. 6,8% vs. 5,2%).

Hypertonie wurde als eine sehr häufige Nebenwirkung mit Triptorelin in Kombination mit Exemestan oder Tamoxifen (23% bzw. 22%) berichtet.

Hyperglykämie und Diabetes wurden beide als unerwünschte Ereignisse mit einem Vorkommen von „häufig“ mit Triptorelin in Kombination mit Exemestan oder Tamoxifen berichtet (Hyperglykämie: 2,6% bzw. 3,4%; Diabetes: 2,3% bzw. 2,3%).

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 3,75 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 Fortpflanzungs-

system bei höheren Dosen von Pamorelin LA 3,75 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.

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
Herzerkrankungen			Myokardiale Ischämie	QT-Verlängerung
Endokrine Erkrankungen		Diabetes mellitus (Glukoseintoleranz), Hyperglykämie		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Müdigkeit	Reaktionen an der Injektionsstelle		
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeit		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Beeinträchtigung des Bewegungsapparates, Osteoporose	Fraktur		
Erkrankungen des Nervensystems			Zerebrale Ischämie, Blutungen im zentralen Nervensystem	
Psychiatrische Erkrankungen	Schlaflosigkeit, verminderte Libido, Depression			
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Harninkontinenz			
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Dyspareunie, vulvovaginale Trockenheit			
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hyperhidrose			
Gefäßerkrankungen	Hitzewallungen, Hypertonie	Embolie		

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

Prostatakarzinom

Nach der Verabreichung einer intramuskulären Einzelinjektion von Pamorelin LA 3,75 mg bei gesunden männlichen Probanden stiegen die Serumtestosteronspiegel zunächst an, erreichten am 4. Tag ihren Höhepunkt und sanken dann bis zur 4. Woche auf ein niedriges Niveau. Ab der 8. Woche nach dieser Einzelinjektion bestanden keine niedrigen Testosteronspiegel mehr. Ein ähnliches Serumtestosteronprofil wurde bei Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom nach der intramuskulären Injektion von Triptorelinembonat beobachtet und nach der zweiten Injektion blieb der Testosteronspiegel im Kastrationsbereich.

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-Gesamtsterblichkeitsrate 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 % KI = 1,79; oder zweiseitiges 95,71 % KI = [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 % KI = [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.

Mammakarzinom

In klinischen Studien wurden prämenopausale Frauen mit Hormonrezeptor-positivem Brustkrebs im Frühstadium mit Triptorelin behandelt, um die ovarielle Sekretion von Östradiol, die Hauptquelle des Östrogens, zu unterdrücken. Basierend auf Studien mit gesunden Frauen und Frauen mit Endometriose wird die Wirkung von Triptorelin 3 bis 4 Wochen nach Gabe erreicht.

Zwei Phase-3-Studien (SOFT und TEXT) untersuchten bei prämenopausalen Frauen mit Hormonrezeptor-positivem Brustkrebs im Frühstadium den 5-Jahres-Vorteil der Ovarialfunktionssuppression (OFS) in Kombination mit Tamoxifen (T) oder einem Aromatasehemmer (Exemestan - E).

Triptorelin wurde als Hauptbehandlung angewendet, um eine OFS zu erreichen (91,0 % der randomisierten Probanden in der SOFT-Studie und 100 % in der TEXT-Studie). Die restlichen 9 % der Frauen in der SOFT-Studie hatten eine bilaterale Oophorektomie oder bilaterale Ovarialbestrahlung.

In die SOFT-Studie wurden Probanden nach Brustoperation inkludiert, die nach Abschluss der adjuvanten oder neoadjuvanten Chemotherapie prämenopausal waren sowie prämenopausale Frauen, die keine Chemotherapie erhalten hatten und für die adjuvantes T allein als geeignete Behandlung angesehen wurde. Die Probanden wurden randomisiert, um E + OFS, T + OFS oder T alleine zu erhalten. In der TEXT-Studie wurden Frauen nach einer Brustoperation inkludiert und randomisiert mit T + OFS oder E + OFS behandelt; diejenigen, die eine Chemotherapie erhalten hatten, begannen nach Randomisierung gleichzeitig mit dem GnRH-Analogen. In beiden Studien wurde die Wirksamkeit anhand des primären Endpunkts des krankheitsfreien 5-Jahres-Überlebens (DFS) gemessen. Die sekundären Endpunkte umfassten das brustkrebsfreie Intervall (BCFI), das entfernte Rezidiv-freie Intervall (DRFI) und das Gesamtüberleben (OS).

SOFT-Studienergebnisse

Die SOFT-Studie wurde konzipiert, um den Mehrwert einer OFS zusätzlich zu Tamoxifen bei der adjuvanten Behandlung von prämenopausalen Frauen mit Hormonrezeptor-positivem Brustkrebs im Frühstadium festzustellen.

Die OFS-Fragenanalyse verglich DFS zwischen Probanden, die randomisiert T + OFS vs. T allein erhielten. Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 67 Monaten (5,6 Jahren) wurden DFS-Ereignisse für 299/2.033 Probanden (14,7 %) in der Intent-to-Treat-Population (ITT) berichtet.

Insgesamt erhielten 53,3 % der Probanden zuvor eine Chemotherapie (d. h. Probanden mit einem tendenziell hohen Rezidiv-Risiko für Brustkrebs). Die absolute Differenz war nach 5 Jahren bei Probanden, die zuvor eine Chemotherapie erhielten, deutlicher: DFS: 80,7 % (T + OFS) vs. 77,1 % (T allein) (siehe Tabelle 1).

Kombinierte SOFT- und TEXT-Studienergebnisse

Die TEXT-Studie wurde entwickelt, um die Rolle von Aromatasehemmern (Als) (Exemestan) bei der adjuvanten Behandlung von prämenopausalen Frauen mit Hormonrezeptor-positivem Brustkrebs im Früh-

Tabelle 1: OFS-Analyse: Ergebnisse zur Wirksamkeit (67 Monate) für Probanden mit vorheriger Chemotherapie (ITT-Population)

Endpunkte Wirksamkeit	T allein N = 542		T + OFS N = 542		T allein vs. T + OFS Hazard Ratio (95 % KI)
	Ereignisse	Ereignis-freie Raten (%)	Ereignisse	Ereignis-freie Raten (%)	
DFS[a]	122	77,1	107	80,7	0,82 (0,64 bis 1,07)
BCFI	116	78,0	97	82,5	0,78 (0,60 bis 1,02)
DRFI	90	83,6	82	84,8	0,87 (0,64 bis 1,17)
OS[b]	57	90,9	39	94,5	0,64 (0,42 bis 0,96)

BCFI = brustkrebsfreies Intervall, KI = Konfidenzintervall, DFS = krankheitsfreies Überleben, DRFI = entferntes Rezidiv-freies Intervall, ITT = Intent-to-Treat, OFS = Ovarialfunktionssuppression, OS = Gesamtüberleben, T = Tamoxifen

[a] Das krankheitsfreie Überleben ist definiert als das erste Auftreten eines lokalen oder entfernten Rezidivs, kontralateraler Brustkrebs, oder Tod unabhängig von der Ursache.

[b] vorläufige Daten zum Gesamtüberleben nach 67 Monaten.

Tabelle 2: AI-Frage: Ergebnisse zur Wirksamkeit (68 Monate) für Probanden mit vorheriger Chemotherapie (ITT-Population)

Endpunkte Wirksamkeit	E + OFS N = 544		T + OFS N = 543		E + OFS vs. T + OFS Hazard Ratio (95 % KI)
	Ereignisse	Ereignis-freie Raten (%)	Ereignisse	Ereignis-freie Raten (%)	
DFS[a]	81	84,3	98	80,6	0,838 (0,625 bis 1,125)
BCFI	72	86,1	90	82,2	0,818 (0,600 bis 1,116)
DRFI	61	88,0	77	84,6	0,808 (0,577 bis 1,131)
OS[b]	46	91,8	35	94,1	1,387 (0,894 bis 2,154)

AI = Aromatasehemmer, BCFI = brustkrebsfreies Intervall, KI = Konfidenzintervall, DFS = krankheitsfreies Überleben, E = Exemestan, DRFI = entferntes Rezidiv-freies Intervall, ITT = Intent-to-Treat, OFS = Ovarialfunktions-suppression, OS = Gesamtüberleben, T = Tamoxifen

[a] Das krankheitsfreie Überleben ist definiert als das erste Auftreten eines lokalen oder entfernten Rezidivs, kontralateraler Brustkrebs, oder Tod unabhängig von der Ursache.

[b] vorläufige Daten zum Gesamtüberleben nach 68 Monaten.

stadium, die mit OFS behandelt werden, zu untersuchen.

Die AI-Fragen-Analyse kombinierte die TEXT- und SOFT-Studien und verglich DFS zwischen Probanden, die randomisiert E + OFS vs. T + OFS erhielten.

Während der medianen Nachbeobachtungszeit von 68 Monaten (5,7 Jahren) wurden DFS-Ereignisse für 514/4.690 Probanden (11,0%) in der ITT-Population berichtet. Insgesamt war das 5-Jahres-DFS mit 91,1% (95% KI: 89,7% bis 92,3%) bei Probanden, die E + OFS erhielten, besser als bei Probanden, die T + OFS erhielten (87,3% (95% KI: 85,7% bis 88,7%) (HR = 0,717; 95% KI: 0,602-0,855; p = 0,0002)). Tabelle 2 zeigt die Ergebnisse zur Wirksamkeit bzgl. AI-Analyse für Probanden mit vorheriger Chemotherapie.

Eine aktualisierte Analyse nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 8 Jahren hat das positive Nutzen-Risiko-Profil der 5-jährigen Triptorelin-Behandlung bestätigt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Bei Männern

Resorption

Nach einer intramuskulären Einzelinjektion von Pamorelin LA 3,75 mg bei gesunden männlichen Probanden betrug die durchschnittlichen maximalen Triptorelin-Serumkonzentrationen nach 1–3 Stunden 28,4 ng/ml und nach 4 Wochen 0,084 ng/ml. Die absolute Bioverfügbarkeit von intramuskulär verabreichtem Triptorelin betrug im Verhältnis zu intravenös (i.v.) injiziertem Triptorelin ungefähr 83%. Nach wiederholter monatlicher intramuskulärer Verabreichung von Pamorelin LA 3,75 mg wurde keine signifikante Akkumulation beobachtet.

Verteilung

Ergebnisse pharmakokinetischer Untersuchungen, die bei gesunden Männern durchgeführt wurden, weisen darauf hin, dass nach 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-Gesamtklearance 212 ml/min, wobei letztere von einer Kombination aus hepatischer und renaler Elimination abhängig war.

Bei Frauen

Nach einer intramuskulären Injektion Pamorelin LA 3,75 mg bei gesunden prämenopausalen Frauen wurden maximale Triptorelin-Konzentrationen etwa 2 Stunden nach der Dosisgabe festgestellt; der geometrische Mittelwert von C_{max} betrug 18,5 ng/ml.

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-Gesamtklearance korreliert, die bekanntermaßen mit zunehmendem Alter abnimmt.

Aufgrund der großen therapeutischen Breite von Triptorelin und da es sich bei Pamorelin LA 3,75 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 des Testosteronspiegels gefolgt. Auch in diesem Fall kann das Ausmaß der Triptorelin-Exposition merklich variieren, ohne dass die Gesamtwirkung auf den Testosteronspiegel beeinflusst wird.

Nach einer i.m. Injektion von Pamorelin LA 3,75 mg bei gesunden prämenopausalen Frauen betrug die Zeit bis zur Östradiol-suppression etwa 4,2 Tage (geometrisches Mittel), und die Dauer der E2-Suppression lag bei ca. 26,7 Tagen (geometrisches Mittel). Trotz einer recht hohen interindividuellen Variabilität wurde im Allgemeinen 5 Tage nach der i.m.-Injektion von Pamorelin LA 3,75 mg, eine Östradiol-suppression für ca. 30 Tage beobachtet.

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 Butylgummistopfen 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.
- 3 Durchstechflaschen, 3 Lösungsmittelampullen und 3 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 beige packten Nadel (20 G, ohne Sicherheitssystem) in die beige packte Spritze gezogen 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 gezogen 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

Tel.: 07243 184-80

Fax: 07243 184-39

8. ZULASSUNGSNUMMER

59220.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

08. März 2005/08. März 2010

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2018

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt