

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Diphereline 0,1 mg, süstelahuse pulber ja lahusti

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks annus (viaal) süstelahuse pulbrit sisaldab 0,1 mg triptoreliini.
INN. *Triptorelinum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahuse pulber ja lahusti

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused.

Ovulatsiooni indutseerimine kombinatsioonis teiste gonadotropiinidega, millele järgneb kunstliku viljastamise protseduur ja embrüo ülekanne.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine.

Ovulatsiooni indutseerimine kombinatsioonis teiste gonadotropiinidega, millele järgneb kunstliku viljastamise protseduur ja embrüo ülekanne:

Lühike protokoll: Diphereline 0,1 mg 1 süst nahaaluselt iga päev, alustades menstruaaltsükli teisest päevast ja lõpetades päev enne määratud kooriongonadotropiini (hCG) manustamist, st kokku 10...12 päeva jooksul.

Pikk protokoll: Diphereline 0,1 mg 1 süst nahaaluselt iga päev, alustades menstruaaltsükli teisest päevast. Kombineerimine gonadotropiinidega peab toimuma pärast hüpofüüsi desensibiliseerimist (plasma östrogeenide sisaldus väiksem kui 50 pg/ml), tavaliselt 15 päeva pärast Diphereline'i manustamist. Diphereline 0,1 mg süsteid jätkatakse paralleelselt kooriongonadotropiini (hCG) manustamise päevani.

Manustamisviis.

Subkutaanne. Süstida lahusti pulbrit sisaldavasse viaali, loksutada kuni pulber on täielikult lahustunud ja süstida kohe.

4.3 Vastunäidustused

Triptoreliini ei tohi kasutada rasedatel ja imetavatel emadel. Enne ravi alustamist peab olema kindel, et patsient ei ole rase. Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete või teiste GnRH analoogide suhtes (vt lõik 4.8).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Täiskasvanutel võib GnRH analoogide pikaajaline kasutamine põhjustada luuhõrenemist ja suurendada osteoporoosi riski.

Enne ravi alustamist triptoreliiniga peab olema kindel, et patsient ei ole rase. Harva võib ravi GnRH analoogidega paljastada seniavastamata gonadotroopse ajuripatsi adenoomi. Neil patsientidel võib tekkida ajurabandus, mida iseloomustab äkiline peavalu, oksendamine, nägemishäired ja oftalmopleegia.

Patsientidel, keda ravitakse GnRH analoogidega nagu triptoreliin, on suurenenud risk depressiooni tekkeks, mis võib olla tõsine. Patsiente tuleb sellest ohust teavitada ja neid vastavalt ravida, kui depressiooni sümptomid peaksid ilmnema. Teadaoleva depressiooniga patsiente tuleb ravi kestel pidevalt jälgida.

Naistel.

GnRH agonistide kasutamine võib põhjustada luuhõrenemist keskmiselt 1% võrra kuus 6 kuud kestva ravi jooksul. Iga 10% -line luutiheduse langus on seotud kahe - kuni kolmekordse luumurdude riski tõusuga. Olemasolevate andmete põhjal võib väita, et enamikul naistel toimub luutiheduse taastumine pärast ravi lõppemist.

Spetsiifilisi andmeid patsientide osteoporoosi või osteoporoosi riskifaktorite kohta pole (näiteks krooniline alkoholi tarvitamine, suitsetamine, pikaajaline ravi ainetega, mis soodustavad luuhõrenemist, nagu krambivastased ained või kortikoidid, osteoporoos perekonna anamneesis, alatoitumus, näiteks *anorexia nervosa*).

Kuna on tõenäoline, et luuhõrenemine on neile patsientidele kahjulik, peab ravi triptoreliiniga määrama individuaalselt ja ravi alustama ainult siis, kui eeldatav kasu kaalub üle võimalikud riskid. Peab arvestama ka lisameetmetega, et vältida luuhõrenemise vastu.

Naiste viljatus.

Enne ravi alustamist triptoreliin 0,1 mg-ga peab olema kindel, et patsient ei ole rase.

Polütsüstiliste munasarjadega patsiendil võib olla oluline follikulaarse reproduktsiooni tõus, kui folliiklite küpsemiseks paremate tingimuste loomisel kasutatakse triptoreliini kombinatsioonis gonadotropiinidega. Munasarjade reaktsioon seoses triptoreliini-gonadotropiinidega võib olla erinev ühesuguste annuste korral erinevatel patsientidel, samuti erineda mõnevõrra ka ühel ja samal patsiendil erinevate tsüklite ajal.

Ettevaatust kasutamisel: Ovulatsiooni induktsiooni tuleb teostada range arstliku järeelvalve all regulaarse bioloogilise ja kliinilise monitooringuga, vajalik on plasma östrogeenide taseme kiire kontroll ja ultrasonograafia (vt lõik „Kõrvaltoimed“). Juhul, kui tegemist on munasarjade ülemäärase reaktsiooniga, on soovitatav katkestada tsükli stimuleerimine gonadotropiinide manustamise lõpetamisega.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ettevaatlikkusega tuleb suhtuda triptoreliini manustamisse koos ravimitega, mis mõjutavad ajuripatsi gonadotropiinide sekretsiooni. Sel juhul soovitatakse patsiendi hormonaalset seisundit jälgida.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Triptoreliini ei tohi kasutada raseduse ajal, kuna GnRH agonistide kasutamine on teoreetiliselt seotud abordi riskiga või loote anomaaliatega. Kliinilised andmed triptoreliini ja looteanomaaliatega või lootetoksilisuse seose kohta puuduvad. Mittehormonaalne kontratseptsioon on vajalik kogu ravi ajal kuni menstruatsiooni taastumiseni.

Imetamine

Triptoreliini ei soovitata kasutada rinnaga toitmise ajal.

Fertiilsus

Enne ravi alustamist fertiilses eas naistel, tuleb rasedus kindlalt välistada.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Uuringuid väljaselgitamaks triptoreliini mõju autojuhtimisele või masinate käsitlemisele ei ole läbi viidud.

Arvestades Diphereline'i farmakoloogilist profiili ei ole tõenäoline, et triptoreliin võiks olla liiklusohutlik või avaldada toimet masinate juhtimisvõimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

Kliiniliste uuringute tulemused: Kliinilistes uuringutes 0,1 mg triptoreliiniga ravitud täiskasvanud patsientide hulgas oli 127 eesnäärmevähiga meespatsienti, keda raviti igapäevaselt 3 kuu jooksul ja ligikaudu 1000 naispatsienti, kes osalesid kunstliku viljastamise protsessis. Kõrvaltoimete hulka on lisatud ka kõrvaltoimed, mis esinesid meeste ja naiste ravimisel triptoreliini 3,75 mg ja 11,25 mg-ga. Kliiniliste uuringute käigus täheldatud enamik kõrvaltoimetest olid seotud triptoreliini farmakoloogiliste omadustega, nagu hüpogonadotropne hüpogonadism või aeg-ajalt primaarne ajuripatsi-gonadaalne stimulatsioon.

Kõrvaltoimete klassifikatsioon esinemissageduse järgi: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$).

Üldine taluvus täiskasvanutel

Väga sage: mõõdukad või tõsised kuumahood ja liighigistamine, mis tavaliselt ei tingi ravi lõpetamist. Sage ravi ajal: libiido vähenemine ja erektsioonihäired on seotud plasma testosteroonitasemega, mida põhjustab triptoreliini farmakoloogiline toime.

Üldine taluvus naistel

Väga sage ravi algul: kasutades triptoreliini viljatuse ravis koos gonadotropiinidega võib see põhjustada munasarjade hüperstimulatsiooni. Võib esineda veel munasarjade hüpertroofiat, düspnoed, valu alakõhus/kõhuvalu (vt lõik 4.4).

Väga sage ravi algul triptoreliin 3,75 mg ja 11,25 mg-ga: genitaalne verejooks, kaasaarvatud menorraagia või metrorraagia esimesel ravikuul pärast esimest süstet. Kõrvaltoimed nagu unehäired, peavalu, meeleolu muutused, tupekuivus, düspareuunia ja libiido langus on seotud üldise hüpotaalamuse munasarjade blokaadiga.

Sage ravi ajal 3,75 mg triptoreliiniga: rindade valulikkus, lihaskrambid, artralgia, kehakaalu tõus, iiveldus, kõhuvalu/ebamugavustunne alakõhus, asteenia. *Pikaajalise kasutamise korral on teatatud ka depressioonist ja meeleolu kõikumisest.*

Lokaalne talutavus.

Väga harv: valu, punetus ja põletik süstekohal.

Turuletuleku järgne informatsioon: lisaks kliiniliste uuringute tulemustele on andmeid järgnevatest kõrvaltoimetest viljatuse ravis osalevatel naistel:

Naha- ja nahaaluskoe kahjustused: ülitundlikkusreaktsioonid kaasaarvatud sügelus, nõgestõbi, lööve, angioneurootiline turse (vt lõik 4.3.).

Närvisüsteemi häired: peavalu.

Silma kahjustused: ähmase nägemise episoodid või nägemishäired.

4.9 Üleannustamine

Ei ole teatatud kõrvaltoimest, mis võiks olla üleannustamise tagajärg.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED.

Farmakoterapeutiline rühm: gonadotropiini vabastavate hormoonide analoogid.
ATC-kood. L02AE04

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakodünaamilised toimed.

Triptoreliin on sünteetiline dekapeptiid, loodusliku gonadotropiini vabastajahormooni (GnRH) analoog.

Loomkatsed ja kliinilised uuringud näitavad, et korduva manustamise tulemusena takistab triptoreliin pärast lühiajalist stimulatsiooni hüpofüüsi LH (luteiniseeriv hormoon) sekretsiooni, mis põhjustab meestel seerumi testosterooni ja naistel östradioli sisalduse vähenemise. Uuringud viitavad ka järgnevale toimemehhanismile: otsene gonadotroopne toime, vähendades perifeerset GnRH retseptorite tundlikkust.

Naiste viljatus: Triptoreliini manustamine inhibeerib gonadotropiini sekretsiooni (FSH ja LH). Ravi hoiab ära varase (vahepealse) LH tõusu, võimaldades parandada follikulogeneesi ja ootsüütide kvaliteeti (saada paremaid ootsüüte).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine. Pärast nahaalust süstet, toimub toimeaine kiire resorptsioon ($t_{\max} = 0,63 \pm 0,26$ t), plasma kontsentratsiooni maksimumiga ($C_{\max} = 1,85 \pm 0,23$ ng/ml). Eliminatsioon saavutatakse poolväärtusajaga $7,6 \pm 1,6$ t pärast 3...4-tunnist jaotusfaasi. Täielik plasma kliirens on: 161 ± 28 ml/min.

Jaotumine.

Jaotumise ulatus: 1562 ± 158 ml/kg.

5.3. Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse, reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Toimed, mis esinevad on seotud triptoreliini farmakoloogilise toimega endokriinsele süsteemile.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Pulber:

Mannitool.

Lahusti:

Naatriumvesinikkloriid,

Süstevesi.

6.2 Sobimatus

Triptoreliini ei tohi segada süstlas teiste ainetega.

6.3 Kõlblikusaeg

2 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravim ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Viaal (klaasist) süstelahuse pulbriga ja ampull (klaasist) lahustiga.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded hävitamiseks puuduvad

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Ipsen Pharma
65, quai Georges Gorse,
92100 Boulogne Billancourt
Cedex
Prantsusmaa

8. MÜÜGILOA NUMBER

384602

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 07.06.2002

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 25.05.2012

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud novembris 2013