

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Diphereline 3,75 mg, toimeainet prolungeeritult vabastava süstesuspensiooni pulber ja lahusti.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks annus (viaal) toimeainet prolungeeritult vabastava süstesuspensiooni pulbrit sisaldab 3,75 mg triptoreliini.

INN. *Triptorelinum*

Abiainete täielik loetelu, vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Toimeainet prolungeeritult vabastava süstesuspensiooni pulber ja lahusti.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Lokaalselt levinud eesnäärmevähi raviks monoterapijana või adjuvantravina radioterapia korral.

Metastaseerunud eesnäärmevähi ravi.

Märkus. Ravitoime on efektiivsem, kui patsient pole eelnevalt hormoonravi saanud.

Genitaalne ja ekstragenitaalne endometrioos (I kuni IV staadium)

Märkus. Ravi ei tohi kesta kauem kui 6 kuud (vt. lõik 4.8). Teistkordset ravikuuri triptoreliini või mõne muu GnRH analoogiga ei soovitata.

Emaka müoomide ravi enne müomektoomiat või kui kirurgiline ravi ei ole võimalik:

Märkus. Ravi kestus tohib olla kuni 3 kuud.

Naiste viljatus - ovulatsiooni indutseerimine kombinatsioonis teiste gonadotropiinidega (hMG, FSH, hCG), millele järgneb kunstliku viljastamise protseduur ja embrüo ülekanne.

Varane puberteet (enne 8-ndat eluaastat tüdrukutel ja enne 10-ndat eluaastat poistel).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Lokaalselt levinud eesnäärmevähi raviks monoterapijana või adjuvantravina radioterapia korral.

Metastaseerunud eesnäärmevähi ravi. Kasutusel on 2 raviskeemi:

- 0,1 mg Diphereline'i 1 nahaalune süste päevas 7 päeva jooksul, seejärel 3,75 mg Diphereline 'i 1 lihasesisene süste 8.-ndal päeval, mida korratakse iga 28 päeva järel (1 kord 4 nädala jooksul).
- 3,75 mg Diphereline'i 1 lihasesisene süste iga 4 nädala järel.

Ravi kestus: vt lõik 5.1.

Ravi triptoreliiniga tuleb jätkata metastaatilise kastratsiooni suhtes resistentse eesnäärmevähiga patsientidel, kes on kirurgiliselt kastrereimata, keda ravitakse triptoreliiniga ja kellele sobib ravi androgeeni biosünteesi inhibiitoritega.

Varane puberteet (tüdrukutel enne 8-ndat eluaastat ja poistel enne 10-ndat eluaastat).

Laste ravi triptoreliiniga peab kogu ravi jooksul olema laste endokrinoloogi, lastearsti või varase puberteedi ravimise kogemustega endokrinoloogi kontrolli all.

Lastele kehakaaluga üle 30 kg: 3,75 mg Diphereline'i 1 lihasesisene süste iga 28 päeva järel.
Lastele kehakaaluga 20 kuni 30 kg: 2/3 Diphereline 3,75 mg-st manustada lihasesiseselt iga 28 päeva järel, s.t. manustada kaks kolmandikku (mahuliselt) valmissegatud suspensioonist.
Lastele kehakaaluga alla 20 kg: 0,5 Diphereline 3,75 mg - st manustada pool (mahuliselt) valmissegatud suspensioonist lihasesiseselt iga 28 päeva järel

Endometriosis. Ainult lihasesisene manustamisviis, vastavalt pakendis olevale kasutusjuhendile ei tohi viaali toimeaine lahustamiseks pöörata ega raputada, kuna mikrosfäärid võivad laguneda ja kummikorgi sisse jääda, põhjustades toimeaine kadusid.

Ravi tuleb alustada menstruaaltsükli esimese viie päeva jooksul.

Süstete sagedus: 3,75 mg Diphereline'i süste iga 4 nädala järel.

Ravi kestus: sõltub endometriosisi raskusastmest ja funktsionaalsest ja anatoomilisest kliinilisest väljendusest.

Tavaliselt on ravikuur 4 kuni maksimaalselt 6 kuud. Ravi jätkamine või kordamine triptoreliini või teiste GnRH analoogidega ei ole lubatud.

Emaka müoomide ravi enne müomektoomiat või kui kirurgiline ravi ei ole võimalik. Manustada ainult lihasesiseselt. Ravi tuleb alustada menstruaaltsükli esimese viie päeva jooksul. Süstete sagedus: 3,75 mg Diphereline'i süste iga 4 nädala jooksul.

Ravi kestuseks soovitatakse 3 kuud patsientidele, kellel on järgnevalt plaanis müomektoomia ja 6 kuud patsientidele, kellel kirurgiline operatsioon ei ole võimalik.

Ovulatsiooni indutseerimine kombinatsioonis teiste gonadotropiinidega, millele järgneb kunstliku viljastamise protseduur ja embrüo ülekanne: Tavaline annustamisskeem: Diphereline 3,75 mg 1 süste lihasesse menstruaaltsükli teisel päeval. Kombineerimine gonadotropiinidega peab toimuma pärast hüpofüüsi desensibiliseerimist (plasma östrogeenide sisaldus väiksem kui 50 pg/ml), tavaliselt 15 päeva pärast Diphereline'i manustamist.

Manustamisviis

NB! On väga oluline, et prolongeeritud toimega lihasesisene süste tehakse täpselt vastavuses instruksiooniga. Kõikidest juhtudest, kus ravimit manustab mitte arst ise ja ravimi mittetäieliku manustamise tõttu on jäänud osa ravimist viaali, tuleb kindlasti teatada raviarstile.

Homogeenne piimjas süstesuspensioon tuleb segada õrnalt loksutades.

Järgnevaid ja patsiendi infolehes kirjeldatud lahustamise juhiseid tuleb täpselt järgida.

Ainult ühekordseks kasutamiseks. Järelejäänud suspensioon tuleb hävitada.

Kasutatud nõelad tuleb ära visata koos karbiga.

Pulber lahustada 2 ml-s mannitooli lahuses. Kasutades üht nõeladest, tõmmata kogu lahusti süstlasse ja kanda lahusti pulbrit sisaldavasse viaali. Loksutada viaali õrnalt kuni pulber on täielikult lahustunud ja muutunud homogeeneks piimjaks suspensiooniks. Saadud suspensioon tõmmata tagasi süstlasse. Vahetada nõel ja süstida suspensioon viivitamatult.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus GnRH (gonadotropiini vabastajahormoon), tema analoogide või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes või mõne muu ravimi koostisaine suhtes (vt lõik 4.8). Rasedus ja imetamine.

Triptoreliini ei kasutata eesnäärmevähi puhul patsientidel, kellel on sedastatud spinaalkompressioon või spinaalsed metastaasid.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Üldised

Täiskasvanutel võib GnRH analoogide pikaajaline kasutamine põhjustada luukoe kadu ja suurendada osteoporoosi riski. Esialgsed andmed näitavad, et meestel, kellel kasutatakse GnRH agoniste kombinatsioonis bisfosfonaadiga, võib väheneda luuhõrenemine. Ettevaatlikkusega tuleb kasutada triptoreliini patsientidel, kellel lisanduvad osteoporoosi riski suurendavad faktorid (krooniline alkoholi tarbimine, suitsetamine, pikaajaline ravi ainetega, mis soodustavad luuhõrenemist, nagu krambivastased ained või kortikoidid, osteoporoos perekonna anamneesis, alatoitumus).

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.

Triptoreliini tuleb diagnoositud luuainevahetushaigusega naistel kasutada ettevaatusega.

Antihüpertensiivset ravi saavatel patsientidel võib osutada vajalikuks annuste kohandamine.

Eesnäärmevähk:

Triptoreliin, nagu ka teised GnRH analoogid, kutsuvad algul esile mööduva seerumi testosterooni taseme tõusu ja võimaliku eesnäärme vähiga seotud sümptomite halvenemise ravi esimeste nädalate jooksul.

Et esmast testosterooni taseme tõusu vähendada ja leevendada sümptomite halvenemist, võib ravi algul kaaluda anti-androgeeni kasutamist.

Vähesel arvul patsientidel võivad ajutiselt halveneda eesnäärme vähiga seotud sümptomid nagu kasvaja ägenemine ja vähiga seotud valu ajutine tugevnemine (metastaatiline valu), mida saab sümptomaatiliselt leevendada.

Nagu ka teiste GnRH agonistide puhul, on triptoreliini kasutamise puhul esinenud üksikuid seljaaju kompressiooni juhte või kuseteede obstruktsiooni. Seljaaju kompressiooni või neerukahjustuse tekkimisel, tuleb kasutada standardseid ravivõtteid ja äärmuslikel juhtudel kaaluda kohest orhidektoomiat (kirurgiline kastratsioon).

Esimeste nädalate jooksul jälgida pidevalt lülisamba metastaasidega patsiente, kuna neil on suurenenud seljaaju kompressiooni risk.

Kusetrakti obstruktsiooniga või selle riskiga patsiente tuleb hoolikalt jälgida.

Pärast kirurgilist kastratsiooni ei mõjuta triptoreliin edasist vere testosterooni taseme langust.

Pikaajaline androgeenide puudus bilateraalse orhidektoomia või GnRH analoogide manustamise tagajärjel seostub luutiheduse vähenemise riskiga. See võib viia osteoporoosi tekkeni ning suureneb luumurdude risk.

Pikaajaline androgeene pärssiv ravi võib pikendada QT intervalli. Enne ravi alustamist Diphereline 3,75 mg-ga, peaksid arstid kaaluma, kas ravi kasutegur kaalub üle võimalikke riske patsientide jaoks, kellel on pärlilik pika QT sündroom (vt lõik 4.5) või keda ravitakse samaaegselt ravimitega, mis võivad pikendada QT intervalli, kaasaarvatud *torsade de pointes*'i võimendamise.

Lisaks on epidemioloogilisi andmeid, et androgeene pärssiva ravi jooksul võib patsientidel suureneda metaboolsete häirete (näiteks glükoositalumatus) ja kardiovaskulaarsete haiguste risk.

Andmed ei ole kinnitanud seost GnRH analoogidega ravi ja kardiovaskulaarsetesse haigustesse suuremuse vahel. Metaboolsete häirete või kardiovaskulaarse riskiga patsientide puhul tuleb ravi alustamist GnRH analoogidega ettevaatlikult kaaluda ja neid patsiente ravi ajal pidevalt jälgida.

Triptoreliini manustamine raviannustes põhjustab gonadotropiini sekretsiooni pärssimist.

Normaalne funktsioon taastub tavaliselt pärast ravi lõppu. Seetõttu on diagnostilised testid GnRH analoogide ravi ajal ja pärast ravi lõppu eksitavad.

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.

Emaka müoomid ja endometrioos

Soovitatud annuses kasutamisel kutsub triptoreliin esile pideva hüpogonadotroopse amenorröa. Kui verejooks emakast tekib pärast esimest ravikuud, tuleb kontrollida plasma östradiolide taset ja kui see on alla 50 pg/ml-s, tuleb otsida kaasnevaid orgaanilisi koldeid.

Pärast ravi lõpetamist taastub munasarjade funktsioon ja ovulatsiooni on oodata tavaliselt 2 kuud pärast viimast süstet. Tavaliselt järgneb sellele menstruatsioon ligikaudu 2 nädala pärast. Mittehormonaalne kontratseptsioon on vajalik kogu ravi ajal kuni 1 kuu pärast viimast süstet.

Kuna menstruatsioon peab triptoreliinravi ajal lõppema, tuleb patsienti instrueerida, et menstruatsiooni jätkumise korral teavitaks ta sellest kohe oma arsti. Emaka müoomide ravi korral triptoreliiniga soovitatakse regulaarselt määrata müoomide suurust. Submukoosete müoomidega patsientidel on ravi ajal GnRH analoogidega andmeid verejooksude kohta.

Tavaliselt on verejooksud esinenud 6 kuni 10 nädalat pärast ravi alustamist.

Naiste viljatus

Vähestel polütsüstiliste munasarjade sündroomiga patsientidel võib GnRH analoogi ja gonadotropiini manustamisel märkimisväärselt suureneda folliikulite hulk.

Munasarjade reaktsioon triptoreliinile on individuaalne, samuti võib see erineda mõnevõrra ka ühel ja samal patsiendil erinevate tsüklite ajal.

Ovulatsiooni induktsiooni tuleb teostada range arstliku järelvalve all regulaarse bioloogilise ja kliinilise monitooringuga.

Juhul, kui munasarjade reaktsioon on ülemäärane, mis on tingitud triptoreliini ja gonadotropiinide kasutamisest, on soovitatav katkestada tsükli stimuleerimine gonadotropiini manustamise lõpetamisega. Neeru - või maksakahjustusega patsientidel on triptoreliini keskmine poolväärtusaeg 7 kuni 8 tundi võrreldes 3 kuni 5 tunniga tervetel täiskasvanutel. Vaatamata pikenenud ajale ei ole tõenäoline, et triptoreliin on veres embrüo ülekande ajal.

Varane puberteet

Progressseeruvate ajukasvajatega laste ravimisse tuleb suhtuda ettevaatlikult ja individuaalselt kaaluda kasu - riski vahekorda.

Tüdrukutel

Algne munasarjade stimulatsioon ja järgnev ravist põhjustatud östrogeenide ärajätusündroom võib esimesel ravikuul põhjustada tüdrukutel vähest või keskmist veritsust tupest.

Pärast ravi lõpetamist areneb välja puberteet.

Andmed tulevase viljakuse kohta on piiratud. Enamikel tüdrukutest algab regulaarne menstruatsioon keskmiselt aasta pärast ravi lõppu.

Tuleb välistada pseudo-varane puberteet (gonadaalne või neerupealiste kasvaja või hüperplaasia) ja gonadotropiin-sõltuv varane puberteet (testikulaarne toksikoos, pärilik Leydig'i raku hüperplaasia).

Tsentraalse varase puberteedi korral võib luutihedus ravi ajal GnRH analoogidega väheneda.

Ravi lõpetamisel luumassi lisandumine jätkub ja luumassi lõplik kogus hilises puberteedis ei ole ravist mõjustatud.

Pärast GnRH analoogidega ravi lõpetamist võib esineda reieluupea epifüüsi nihetust. Arvatakse, et östrogeeni madalad kontsentratsioonid ravi ajal GnRH analoogidega nõrgestavad epifüüsi plaati. Kasvukiiruse suurenemine pärast ravi lõpetamist vähendab epifüüsi nihetuse ulatust.

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.

Kuna androgeene pärssiv ravi võib pikendada QT intervalli, siis triptoreliini samaaegsesse kasutamisse koos ravimitega, mis teadaolevalt pikendavad QT intervalli või ravimid, mis on võimelised indutseerima *torsade de pointes'i*, nagu IA klassi (nagu kinidiin, disopüramiid) või III klassi (nagu amiodaroon, sotalool, dofetiliid, ibutiliid) arütmiaavastased ravimid, metadoon, moksifloksatsiin, antipsühhootilised ravimid jne, tuleb suhtuda ettevaatlikkusega (vt lõik 4.4).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Triptoreliini ei tohi kasutada raseduse ajal, kuna GnRH agonistide kasutamine on teoreetiliselt seotud aborti riski 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 väljaselgitamiseks triptoreliini mõju autojuhtimisele või masinate käsitsemisele ei ole läbi viidud.

Juhul, kui patsiendil tekib peapööritus, unisus või nägemishäired (võimalikud ravimist või haigusest põhjustatud kõrvaltoimed), on autojuhtimine ja masinate käsitsemine ravi ajal keelatud.

4.8 Kõrvaltoimed

Kliiniliste uuringute tulemused:

Üldine talutavus meestel:

Nagu ka ravi korral teiste GnRH analoogidega või pärast kirurgilist kastratsiooni, on kõige sagedasem kõrvaltoime seotud triptoreliini farmakoloogiliste omadustega nagu esialgne testosterooni taseme tõus, millele järgneb peaaegu täielik testosterooni sekretsiooni pärssimine.

Need kõrvaltoimed on kuumahood (50%), erektsioonihäired (4%) ja libiido langus (3%).

Alljärgnevalt on loetletud kõrvaltoimed, millel on arvatav seos triptoreliiniga.

Enamik neist on teada kui biokeemilise või kirurgilise kastratsiooni-järgsed kõrvaltoimed.

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 ($< 1/10\ 000$).

Organsüsteemi klass	<i>Väga sage</i>	<i>Sage</i>	<i>Aeg-ajalt</i>	<i>Harv</i>	<i>Turuletulek ujärgsed andmed</i>
----------------------------	------------------	-------------	------------------	-------------	---

	$\geq 10\%$	$\geq 1\%$ kuni $< 10\%$	$\geq 0,1\%$ kuni $< 1\%$	$\geq 0,01\%$ kuni $< 0,1\%$	
Vere- ja lümfisüsteemi häired				Purpur	
Kõrva ja labürindi kahjustused			Tinnitus	Tasakaaluhäired	
Südame häired					QT intervalli pikendamine * (vt lõik 4.4 ja 4.5)
Endokriinsüsteemi häired				Suhkurtõbi	Günekomastia
Silma kahjustused				Ebanormaalne nägemine nägemishäired	Hägune nägemine
Seedetrakti häired		Iiveldus	Kõhuvalu Kõhukinnisus Kõhulahtisus Oksendamine	Kõhupuhitus Suukuivus Maitsehäire	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Asteenia Liighigistamine	Väsimus Süstekoha punetus Süstekoha põletik Valu süstekohas Süstekoha reaktsioon Süstekoha turse	Letargia Valu Kangestus Unisus	Rinnavalu Seismisraskus Gripi-laadsed sümptomid Palavik	Haiglane enesetunne
Immuunsüsteemi häired				Anafülaktiline reaktsioon Ülitundlikkus	Ülitundlikkus-reaktsioon
Infektsioonid ja infestatsioonid				Nasofarüngiit	
Uuringud			Suurenenudalaniini aminotransferaas Suurenenud aspartaat aminotransferaas	Suurenenud vere aluseline fosfataas Kehatemperatuuri tõus Kehakaalu tõus	Vererõhu tõus

Organsüsteemi klass	<i>Väga sage</i>	<i>Sage</i>	<i>Aeg-ajalt</i>	<i>Harv</i>	<i>Turuletulek ujärgsed andmed</i>
	$\geq 10\%$	$\geq 1\%$ kuni $< 10\%$	$\geq 0,1\%$ kuni $< 1\%$	$\geq 0,01\%$ kuni $< 0,1\%$	
			s Suurenenud vere kreatiniin Vere kusihape suurenenud Kehakaalu tõus		
Ainevahetus-ja toitumishäired			Isutus Podagra Suurenenud söögiisu		
Lihaskoe kahjustused	Seljavalu	Lihaskoe valu Valu jäsemetes	Artralgia Lihaskramp Lihasnõrkus Müalgia	Liigeste jäikus Liigeste turse Lihaskoe jäikus Osteoartriit	Luuvalu
Närvisüsteemi häired	Alajäsem paraesteesia	Peapööritus Peavalu	Paresteesia	<i>Mälu häired</i>	
Psühhiaatrilised häired		Depressioon Meeleolu kõikumised	Unetus Ärrituvus	Segadus Langenud aktiivsus Eufooria	Ärevus ja segadus
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired		Ereksiooni häired Libiido langus	Günaekomastia Rindade valulikkus Testikulaarne atroofia Testikulaarne valu	Ejakulatsiooni häired	
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired			Düspnoe	Ortopnoe	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Liighigistamine		Akne Alopeetsia Sügelus Lööve	Villid	Angioneurootiline turse Nõgestõbi
Vaskulaarsed häired	Kuumahood		Hüpertensioon	Ninaverejooks Hüpotensioon	

Ravi esimese nädala jooksul pärast esimest süstet põhjustab triptoreliin mööduvat plasma testosterooni taseme tõusu.

Esialgselt testosterooni taseme tõusust tingituna võib väikesel hulgal patsientidel ($\leq 5\%$) esineda ajutist eesnäärme vähiga seotud sümptomite halvenemist nagu kuseteede sümptomite ägenemine (2%) ja

metastaatiline valu (5%), mida saab ravida sümptomaatiliselt. Need sümptomid on mööduvad ja kaovad tavaliselt 1 kuni 2 nädala jooksul.

Üksikutel juhtudel on esinenud metastaasidest tingitud kusejuha obstruktsiooni või seljaaju kompressiooni sümptomeid. Seetõttu tuleb lülisamba metastaasidega ja/või kusetrakti obstruktsiooniga patsiente esimeste ravinädalate jooksul tähelepanelikult jälgida (vt. lõik 4.4).

GnRH agonistide kasutamine eesnäärmevähi ravis võib põhjustada luuhõrenemist ning viia osteoporoosi tekkimiseni ja luumurdude riski suurenemiseni.

Üldine talutavus naistel (vt lõik 4.4)

Östrogeenide taseme languse tulemusel on väga sageli esinenud kõrvaltoimeid (esinevad 10% või rohkematel naistel) nagu peavalu, libiido langus, unehäired, meeleolu muutus, düspareunia, düsmenorröa, genitaalne verejooks, munasarjade hüperstimulatsiooni sündroom, munasarjade hüpertroofia, valu alakõhus, kõhuvalu, tupe kuivus, liighigistamine, kuumahood ja astenia.

Alljärgnevad kõrvaltoimed on arvatavalt seotud triptoreliini kasutamisega.

Enamik neist on teada kui biokeemilise või kirurgilise kastratsiooni järgsed kõrvaltoimed.

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 ($< 1/10\ 000$).

Organsüsteemi klass	<i>Väga sage</i>	<i>Sage</i>	<i>Harv</i>	<i>Turuletulekujärgsed andmed</i>
	$\geq 10\%$	$\geq 1/100 < 1/10$	$\geq 1/1000 - < 1/100$	<i>Teadmata sagedus</i>
Seedetrakti häired		iiveldus Kõhuvalu Ebamugavustunne alakõhus		Kõhulahtisus Oksendamine
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Süstekoha punetus Süstekoha põletik Valu süstekohal		Palavik Haiglane enesetunne
Uuringus		Kehakaalu tõus		Kõrgenenud vererõhk
Lihaskoe kahjustused		Artralgia Lihaskrambid		Müalgia Lihasnõrkus
Närvisüsteemi häired	Peavalu			Peapööritus
Psühhiaatrilised häired	Unehäired Meeleolu muutused Libiido langus	Depressioon*	Depressioon* *	Ärevus ja segadus
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Düspareuunia Düsmenorröa Genitaalne verejooks (kaasaarvatud menorraagia, metrorraagia) Libiido langus Munasarjade hüperstimulatsioon Munasarjade hüpertroofia Valu alakõhus Tupe kuivus	Rindade valulikkus		Amenorröa
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Liighigistamine			Angioneurootiline turse Sügelus Lööve Nõgestõbi
Vaskulaarsed häired	Kuumahood			
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired				Düspnoe
Silma kahjustused				Hägune nägemine Nägemishäired
Kõrva ja labürindi kahjustused				Tasakaaluhäired
Immuunsüsteemi häired				Ülitundlikkusreaktsioon

*Pikaajalisel kasutamisel. Põhineb sagedusel, mis on ühine kõigile GnRH analoogidele kui terapeutilisele klassile.

** Lühiajalisel kasutamisel. Põhineb sagedusel, mis on ühine kõigile GnRH analoogidele kui terapeutilisele klassile.

Väga sageli (10%) esineb ravi algul endometrioosi sümptomite, kaasaarvatud kõhuvalu ja düsmenorröa ägenemist, mis on tingitud esmasest pöörduvast plasma östradiolide taseme tõusust. Need sümptomid on pöörduvad ja tavaliselt kaovad 1 kuni 2 nädala jooksul.

Esimesel kuul pärast esimest süstet võib tekkida genitaalverejooks, kaasaarvatud menorraagia ja metrorraagia.

Kui ravimit kasutatakse viljatuse ravis kombineeritult gonadotropiinidega, võib tekkida munasarjade hüperstimulatsiooni sündroom. Võivad tekkida munasarjade hüpertroofia, alakõhuvalu ja/või kõhuvalu.

Üldine talutavus lastel (vt. lõik 4.4)

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 ($< 1/10\ 000$).

Organsüsteemi klass	<i>Väga sage</i>	<i>Sage</i>	Harv	Turuletulekujärgsed andmed
	$\geq 10\%$	$1/100 < 1/10$	$\geq 1/1000 < 1/100$	<i>Teadmata sagedus</i>
Seedetrakti häired				Oksendamine Kõhuvalu Ebamugavustunne alakõhus
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Valu Punetus Süstekoha punetus Süstekoha põletik Valu süstekohal		Haiglane enesetunne
Uringud				Kõrgenenud vererõhk Kehakaalu tõus
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused				Müalgia
Närvisüsteemi häired		Peavalu		
Psühhiaatrilised häired				Emotsionaalne labiilsus Närvilisus
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired		Genitaalverejooks Tupeveritsus		
Vaskulaarsed häired		Kuumahood		
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired				Ninaverejooks
Silma kahjustused				Hägune nägemine Nägemishäired
Naha ja nahaaluskoe kahjustused				Angioneurootiline turse Lööve Nõgestõbi
Immuunsüsteemi häired		Ülitundlikkusreaktsioon		Ülitundlikkusreaktsioon

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

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

4.9 Üleannustamine

Üleannustamisest tingitud kõrvaltoimetest pole teatatud. Kui tegemist on üleannustamisega, rakendada sümptomaatilisi ravivõtteid.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: gonadotropiini vabastavate hormoonide analoogid
ATC-kood: L02AE04

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

Toimemehhanism

Kliinilised uuringud ja loomkatsed näitavad, et korduva manustamise tulemusena takistab triptoreliin pärast lühiajalist stimulatsiooni hüpofüüsi LH (luteiniseeriv hormoon) sekretsiooni, mis põhjustab meestel seerumi testosterooni ja naistel östradiooli sisalduse vähenemise.

Loomuuringud viitavad ka teisele toimemehhanismile: otsene toime gonaadidele, vähendades perifeersete GnRH retseptorite tundlikkust.

Farmakodünaamilised toimed

Eesnäärmevähk:

Triptoreliini manustamine võib algselt põhjustada vereseerumis LH ja FSH (folliikulit stimuleeriv hormoon) taseme tõusu, millega kaasneb algse testosterooni taseme tõus.

Kestval manustamisel langeb LH ja FSH produktsioon ning testosterooni sisaldus väheneb kastreeritu tasemele 2...3 nädala jooksul, püsidel sellel tasemel kogu triptoreliini kasutamise vältel.

Ravi algul võib esineda pöörduv happelise fosfataasi aktiivsuse suurenemine.

Ravi võib parandada funktsionaalseid ja objektiivseid sümptomeid.

Lokaalselt levinud eesnäärmevähiga 970 patsiendil (T2c-T4) uuriti III faasi randomiseeritud uuringus, kas radioterapia koos lühiajalise androgeeni deprivatsiooni teraapiaga (6 kuud, n = 483) on samaväärne radioterapiaga, mis kaasnes pikaajalise androgeeni deprivatsiooniraviga (3 aastat, n = 487). Triptoreliini manustati 62,2% ja teisi GnRH agoniste 37,8%. Uuringut ei eristatud agonisti järgi.

Üldse oli kogu suremus 5 aasta pärast "lühiajalise hormoonravi" ja "pikaajalise hormoonravi" gruppides vastavalt 19,0% ja 15,2%, riski suhe 1,42 (CI: 95,71% = 1,79; 95,71% CI = [1,09; 1,85], p = 0,65 samaväärsuse seisukohalt ja p = 0,0082 uuringujärgsete testide põhjal erinevate ravirühmade vahel). 5-aastane suremus, mis oli spetsiifiliselt seotud eesnäärmevähiga "lühiajalise" ja "pikaajalise hormoonravi" rühmades oli vastavalt 4,78% ja 3,2%, riski suhe 1,71 (95% [1,14 kuni 2,57], p = 0,002).

Uuringujärgse analüüsi tulemused triptoreliini alarühmas on samad, mis teistes uuringu alarühmades, kus üldine suremus väheneb: riski suhe 1,28; 95,71% CI = [0,89; 1,84]. Uuringujärgsete testide tulemused vastavalt p = 0,38 ja ravirühmade vaheline erinevus p = 0,08.

Uuring näitab, et kiiritusravi ja pikaajalise androgeeni deprivatsioonravi (3 aastat) kombinatsioon on eelistatav kiiritusravi ja lühiajalise androgeeni deprivatsioonravi kombinatsioonile (6 kuud).

Metastaatilise kastratsiooni suhtes resistentse eesnäärmevähiga patsientidel on kliinilised uuringud näidanud androgeeni biosünteesi inhibitorite (nagu abirateroonatsetaat), ravile GnRH analoogide (nagu triptoreliin) lisamise kasulikkust.

Varane puberteet:

Hüpofüsaarse gonadotroopse hüperaktiivsuse pidurdamine vähendab pärast LHRH stimulatsioonitesti LH sisaldust, mis tingib östradiooli või testosterooni (olenevalt soost) sekretsiooni pärssimise ja parandab kasvu/luulise vanuse suhet ja lõplikku kasvu.

Endometriosis:

Triptoreliini kestev manustamine pärsib östrogeeni sekretsiooni ja võimaldab sel moel ektoopilise endometriosisi koe puhkeoleku.

Emaka müoom:

Uuringud on näidanud, et triptoreliini kasutamisel vähenevad regulaarselt ja oluliselt emaka müoomi mõõtmed. Müoom väheneb kõige enam kolmandal ravikuul.

Esimese ravikuu järgselt võib enamikul patsientidel tekkida amenorröa. See võib lahendada ka aneemia probleeme, mis olid tingitud menorraagiast ja/või metrorraagiast.

Naiste viljatus:

Pikajaline triptoreliini manustamine inhibeerib gonadotropiini sekretsiooni (FSH ja LH). Ravi hoiab ära vahepealse endogeense LH taseme tõusu, võimaldades parandada follikulogeneesi ja ootsüütide kvaliteeti (saada paremaid ootsüüte).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine ja jaotumine

Meestel:

Pärast prolongeeritud toimega lihasesisest süstet toimub esialgne toimeaine aktiivne vabanemine, millele järgneb edasine korrapärane toimeaine vabanemine ($C_{\max} = 0,32 \pm 0,12$ ng/ml), kindlustades ühtlase, stabiilse triptoreliini vabanemise keskmiselt $46,6 \pm 7,1$ mikrogrammi/päevas. Mikrokapslite biosaadavus on ühe kuu jooksul ligikaudu 53%.

Naistel:

Pärast lihasesisest süstet saavutatakse triptoreliini maksimaalne kontsentratsioon veres 2 kuni 6 tundi pärast süstet, toime maksimum on 11 ng/ml. Ei ole andmeid toimeaine kumuleerumise kohta pärast 6 kuud kestnud kasutamist. Minimaalne tase veres langeb 0,1 ja 0,2 ng/ml. Prolongeeritud toimega preparaadi biosaadavus on ligikaudu 50%.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Prekliinilised ohutusandmed, mis baseeruvad traditsioonilistel korduva manustamise toksilisuse, genotoksilisuse, potentsiaalse kartsinogeense toime ja lootetoksilisuse farmakoloogilistel ohutusuringutel, ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Pulber

D,L – laktiid-koglükoliidpolümeer,
Mannitool (E421),
Naatriumkarmelloos,
Polüsorbaat–80.

Lahusti

Mannitool (E421),
Süstevesi.

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

3,75 mg süstesuspensiooni pulber viaalis + ampull lahustiga 1ml + süstal + 2 nõela karbis.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.

Kasutamata suspensioon tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele, kui seda ei süstita kohe pärast lahustamist.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER

279299

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 28.10.1999

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 28.01.2015

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud jaanuaris 2015