

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Diphereline 11,25 mg, toimeainet prolungeeritult vabastava süstesuspensiooni pulber ja lahusti.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks annus (viaal) süstesuspensiooni pulbrit sisaldab 11,25 mg triptoreliini (triptoreliinpamoaadina) 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 monoteerapiana või adjuvantravina radioteerapia korral. Metastaseerunud eesnäärmevähi ravi.

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

Genitaalne ja ekstragenitaalne endometriooos (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.

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

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Lokaalselt levinud eesnäärmevähi raviks monoteerapiana või adjuvantravina radioteerapia korral. Metastaseerunud eesnäärmevähi ravi.

Diphereline 11,25 mg 1 lihasesisene süste iga 3 kuu järel.

Ravi kestus: vt lõik 5.1.

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

Endometriooos

Diphereline 11,25 mg 1 lihasesisene süste iga 3 kuu järel.

Ravi tuleb alustada menstruaaltsükli esimese viie päeva jooksul.

Ravi kestus sõltub endometriooosi raskusastmest ja funktsionaalsest ja anatoomilisest kliinilisest väljendusest.

Tavaliselt on ravikuur vähemalt 3 kuni maksimaalselt 6 kuud. Ravi jätkamine või kordamine triptoreliini või teiste GnRH analoogidega ei ole soovitatav.

Varane puberteet

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

Lastele kehakaaluga üle 20 kg: üks Diphereline 11,25 mg lihasesisene süste iga 3 kuu järel.

Ravi tuleb poistel ja tüdrukutel lõpetada ligikaudu füsioloogilise puberteedi saabumisel ning tüdrukutel ei soovitata ravi jätkata, kui nende luuline vanus on rohkem kui 12 aastat.

Seni on vähe andmeid ravi lõpetamise optimaalse aja kohta poistel, sõltuvalt luulisest vanusest. Siiski soovitatakse poistel ravi lõpetada, kui nende luuline vanus on 13-14 aastat.

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 lahusti kanda pulbrit sisaldavasse viaali. Loksutada viaali õrnalt kuni pulber on täielikult lahustunud ja muutunud homogeenseks 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

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 raske. Patsiente tuleb sellest ohust teavitada ja neid vastavalt ravida, kui depressiooni sümptomid peaksid ilmnema. Teadaoleva depressiooniga patsiente tuleb ravi kestel pidevalt jälgida.

Eesnäärmevähk:

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

Et esmast testosterooni taseme tõusu vähendada ja leevendada sümptomite halvenemist võib ravi alguses kaaluda antiandrogeeni 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 11,25 mg-ga, peaksid arstid kaaluma, kas ravi kasutegur kaalub üle võimalikke riske patsientide jaoks, kellel on pärilik 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 suureneada metaboolsete häirete (näiteks glükoositalumatus) ja kardiovaskulaarsete haiguste risk.

Andmed ei ole kinnitanud seost GnRH analoogidega ravi ja kardiovaskulaarsetesse haigustesse suremuse 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.

Triptoreliini kasutamisse eesnäärmevähi puhul patsientidel, kellel on sedastatud spinaalkompressioon või spinaalsed metastaasid tuleb suhtuda äärmise ettevaatikkusega.

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 enamikel 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 võidelda luuhõrenemise vastu.

Endometrioos ja emaka müoomid

Soovitatud annuse 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 pikogrammi/ml-s, tuleb otsida kaasnevaid orgaanilisi koldeid.

Pärast ravi lõpetamist taastub munasarjade funktsioon ja esimene menstruatsioon toimub keskmiselt 134 päeva pärast viimast süsti.

Mittehormonaalne kontratseptsioon on vajalik 15 päeva pärast ravi lõpetamist, s.t. 3,5 kuud pärast viimast süsti.

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.

Lastel

Tsentraalne varane puberteet

Progresseeruvate 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 mõõdukat veritsust tupest.

Pärast ravi lõpetamist areneb välja puberteet.

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

Tuleb välistada pseudo-varane puberteet (gonadaalne või neerupealise kasvaja või hüperplaasia) ja gonadotropiinsõltuv 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 mõjutatud.

Pärast GnRH analoogidega ravi lõpetamist võib esineda reieluupea epifüüsi nihetust. Arvatakse, et östrogeeni madalad kontsentratsioonid ravi ajal GnRH analoogidega nõrgestavad epifüüsiplaati. 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) arütmiavastased 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 abordi 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 väljaselgitamaks triptoreliini mõju autojuhtimisele või masinate käsitlemisele ei ole läbi viidud.

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

4.8 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 ($< 1/10\ 000$).

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.

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Turuletulekujärgsed andmed
	$\geq 10\%$	$\geq 1\%$ 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	Letargia Valu Kangestus	Rinnavalu Seismisraskus Gripilaadsed	Haiglane enesetunne

Organsüsteemi klass	<i>Väga sage</i>	<i>Sage</i>	<i>Aeg-ajalt</i>	<i>Harv</i>	<i>Turuletulekujärgsed andmed</i>
	$\geq 10\%$	$\geq 1\%$ kuni $< 10\%$	$\geq 0,1\%$ kuni $< 1\%$	$\geq 0,01\%$ kuni $< 0,1\%$	
		Süstekoha põletik Valu süstekohas Süstekoha reaktsioon Süstekoha turse	Unisus	sümptomid Palavik	
Immuunsüsteemi häired				Anafülaktiline reaktsioon Ülitundlikkus	Ülitundlikkus
Infektsioonid ja infestatsioonid				Nasofarüngiit	
Uuringud			Suurenenudalaniini aminotransferaas Suurenenud aspartaat aminotransferaas Suurenenud vere kreatiniin Vere kusiha pe suurenenud Kehakaalu tõus	Suurenenud vere aluseline fosfataas Kehatemperatuuri tõus Kehakaalu tõus	Vererõhu tõus
Ainevahetus- ja toitumishäired			Isutus Podagra Suurenenud söögiisu		
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	Seljavalu	Lihaskoe valu Valu jäsemetes	Artralgia Lihaskramp Lihasnõrkus Müalgia	Liigeste jäikus Liigeste turse Lihaskoe jäikus Osteoartriit	Luuvalu
Närvisüsteemi häired	Alajäsemete paraesteesia	Peapööritus Peavalu	Paresteesia	<i>Mälu häired</i>	
Psühhiaatrilised häired		Depressioon Meeleolu kõikumised	Unetus Ärrituvus	Segadus Langenud aktiivsus Eufooria	Ärevus ja segadus

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Turuletulekujärgsed andmed
	≥10%	≥1% kuni <10%	≥0,1% kuni <1%	≥0,01% kuni <0,1%	
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired		Erektsiooni 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 süsti põhjustab triptoreliin mööduvat plasma testosterooni taseme tõusu.

Esialgselt testosterooni taseme tõusust tingituna võib väikesel hulgal patsientidel ($\leq 5\%$) esineda ajutist esnäärme vähiga seotud sümptomite halvenemist nagu kuseteede sümptomite ägenemine (2%) ja metastaatilist valu (5%), mida saab ravida sümptomaatiliselt. Need sümptomid on mööduvad ja kaovad tavaliselt 1 kuni 2 nädala jooksul.

Üksikul juhitudel 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 esnäärmevähi 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>
	$\geq 10\%$	$\geq 1/100$ kuni $< 1/10$	$\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$	<i>Teadmata sagedus</i>
Seedetrakti häired		iiiveldus 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 ja sidekoe kahjustused		Artralgia Lihaskrambid		Müalgia Lihasnõrkus
Närvisüsteemi häired	Peavalu			Peapööritus
Psühhiaatrilised häired	Unehäired Meeleolu muutused Libiido langus	Depressioon*	Depressioon**	Depressioon Ärevus ja segadus
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Düspareunia 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				Ülitundlikkus

* *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 süsti 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):

Nagu ka ravi korral teiste GnRH analoogidega, on kõige sagedasem kõrvaltoime kliinilistes uuringutes seotud triptoreliini farmakoloogiliste omadustega. Need toimed hõlmavad tupeverejooksu, kaasaarvatud tupeveritsused.

Järgnevalt on loetletud kõrvaltoimed, millel on arvatav seos triptoreliin-raviga ja millest teatati uuringute käigus.

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				
	Väga sage	Sage	Harv	Turuletulekujärgsed andmed
	≥1/10	≥1/100 kuni <1/10	≥1/1000 kuni <1/100	teadmata sagedus
Silma kahjustused			Nägemishäired	
Seedetrakti häired		Kõhuvalu	Oksendamine, kõhukinnisus, iiveldus	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Süstekoha reaktsioonid (kaasaarvatud valu süstekohal, süstekohal punetus, süstekohapõletik)	Haiglane enesetunne	
Immuunsüsteemi häired			Ülitundlikkus	Anafülaktiline šokk (on esinenud täiskasvanud meestel ja naistel)
Uuringud		Kehakaalu tõus		Vere prolaktiinitaseme tõus
Ainevahetus-ja toitumishäired			Rasvumine	
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused			Kaelavalu	Müalgia
Närvisüsteemi häired		Peavalu		
Psühhiaatrilised häired			Meeleolu kõikumised	Depressioon
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Tupeverejooks, kaasaarvatud tupeveritsused		Rinna- ja peavalu	
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired			Ninaverejooks	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused			Sügelus, nõgestõbi, lööve, akne	
Vaskulaarsed häired		Kuumahood		Kõrgenenud vererõhk

Esimesel kuul pärast esimest süstet võib esineda tupeverejooksu.

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 on tegemist üleannustamisega, rakendada sümptomaatilisi ravivõtteid.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: gonadotropiini vabastava hormooni 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.

Loomkatsed viitavad ka teisele toimemehhanismile: otsene toime gonaadidele, vähendades perifeerset 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 võib parandada funktsionaalseid ja objektiivseid sümptomeid

Lokaalselt levinud eesnäärmevähiga 970 patsiendil (T2c-T4) uuriti III faasi randomiseeritud uuringus, kas radioteraapia koos lühiajalise androgeeni deprivatsiooni teraapiaga (6 kuud, n = 483) on samaväärne radioteraapiaga, 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 vähenes: 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).

Endometrioos:

Triptoreliini kestav manustamine pärsib östrogeeni sekretsiooni ja võimaldab selliselt ektoopilise endometrioosi koe puhkeoleku.

Lapsed - varane puberteet

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

Esialgne sugunäärmete stimuleerimine võib põhjustada kerget genitaalverejooksu, mis vajab medroksüprogesterooni või tsüproteroonatsetaadi ravi.

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

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine ja jaotumine

Meestel:

Pärast prolongeeritud toimega lihasesisest süstet toimub esialgne toimeaine aktiivne vabanemine, millele järgneb edasine toimeaine korrapärane vabanemine ($C_{\max} = 0,32 \pm 0,12$ nanogrammi/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 nanogrammi/ml. Ei ole andmeid toimeaine kumuleerumise kohta pärast 6 kuud kestnud kasutamist. Minimaalne tase veres langeb 0,1 ja 0,2 nanogrammi/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 inimestele.

Ravimi resorptsioon on lõppenud 120 päeva pärast.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

D,L – laktiid-koglükoliidpolümeer
Mannitool,
Naatriumkarmelloos,
Polüsorbaat-80,
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Pärast lahustamist süstida viivitamatult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

11,25 mg süstesuspensiooni pulber viaalis + 2 ml ampull lahustiga + süstal + 2 nõela karbis. Süstenõel on varustatud kaitsega.

Süstesuspensiooni pulber on 4 ml klaasviaalis (tüüp I), mis on varustatud kummikorgiga (elastomeer) ja alumiiniumist kaanega. Lahusti on 2 ml klaasampullis.

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

698410

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 31.08.2010

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 28.01.2015

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud jaanuaris 2015